

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Síntesis, reactividad y estudio de la relación estructura-
actividad cuantitativa de n-piridilmetilbenzamidas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Luz López Rodríguez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA



* 5 3 0 9 8 5 3 5 7 2 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x -53-044.171-2

SINTESIS, REACTIVIDAD Y ESTUDIO DE LA RELACION

ESTRUCTURA-ACTIVIDAD CUANTITATIVA DE N-PIRIDILMETILBENZAMIDAS

DIRECTOR: MIGUEL FERNANDEZ BRANA

PROFESOR ADJUNTO DE TEORIA DE LAS REACCIONES ORGANICAS

MARIA LUZ LOPEZ RODRIGUEZ

1980



BIBLIOTECA

TP
1980
091

© María Luz López Rodríguez
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1980
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-18723-1980

Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

El tema fué propuesto y dirigido por el Prof. Dr. D. Miguel Fernández Braña, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Hago extensivo éste a los Profs. Drs. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y D. José Luis Soto - Cámara, por su acogida en el Departamento de Química Orgánica. Al Dr. D. Ramón López de Arenosa, por la confección de los programas de cálculo y al Dr. D. Enrique Gonzalez por la realización de los espectros de RMN de 90 MHz.

Finalmente deseo agradecer al Departamento de Farmacología de Laboratorios Made, la realización de los ensayos biológicos y ayuda económica prestada, así como al Ministerio de Educación y Ciencia, por la beca de Formación del Personal Investigador, y a todos aquellos que de una manera u otra han contribuido a la realización de este trabajo.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. PARTE TEORICA	5
II.1.PARTE QUIMICA	6
II.1.1. Antecedentes bibliográficos de las N-piridilal- quilbenzamidas	7
II.1.2. Antecedentes bibliográficos en las reacciones - de N-óxidos de compuestos heteroaromáticos con- agentes acilantes	9
II.1.2.1. Reacciones con anhídrido acético: - transposición al anillo heteroaromá - tico	10
II.1.2.2. Reacciones con anhídrido acético: - transposición a la cadena alifática	12
II.2.RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD	26
II.2.1. Antecedentes bibliográficos en el estudio de - las correlaciones estructura-actividad	27
II.2.1.2. Modelo de Hansch-Fujita	28
II.2.1.2.1.Parámetros físico-químicos	36
II.2.1.2.2.Limitaciones del modelo	47
II.2.1.2.3.Variable indicador	48

IV

III. RESULTADOS Y DISCUSION	49
III.1. PARTE QUIMICA	50
III.1.1. Síntesis de N-(4-piridilmetil)-benzamidias y - de N-óxidos correspondientes	51
III.1.2. Reacciones de los N-óxidos de las N-piridilme til-3,5-dimetilbenzamidias con anhídrido acé - tico	54
III.1.2.1. Reacción del N-óxido de la N-(3-pi- ridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	54
III.1.2.2. Reacción del N-óxido de la N-(2-pi- ridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	59
III.1.2.3. Reacción del N-óxido de la N-(4-pi- ridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	62
III.1.3. Síntesis de N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil) - etilendiaminas	78
III.2. RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD	8
III.2.1. Estudio de la relación estructura-actividad - de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias para sus tituidas	8
III.2.1.1. Expresión de la toxicidad y activi- dad biológica	8
III.2.1.2. Tratamiento de datos y ecuaciones - de correlación	8
III.2.2. Estudio de la relación estructura-actividad - de las N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilen-	

díaminas	98
III.2.2.1.Expresión de la toxicidad y actividad biológica	98
III.2.2.2.Tratamiento de datos y ecuaciones - de correlación	102
IV. PARTE EXPERIMENTAL	106
IV.1.SINTESIS DE N-PIRIDILMETILAMIDAS	107
IV.1. 1.Métodos generales de síntesis	107
IV.1. 2.N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	109
IV.1. 3.N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	109
IV.1. 4.N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	110
IV.1. 5.N-(4-piridilmetil)-acetamida	110
IV.1. 6.N-(4-piridilmetil)-di-n-propilacetamida	111
IV.1. 7.N-(4-piridilmetil)-fenilacetamida	111
IV.1. 8.N-(4-piridilmetil)-benzamida	112
IV.1. 9.N-(4-piridilmetil)-4-metilbenzamida	112
IV.1.10.N-(4-piridilmetil)-3-metilbenzamida	113
IV.1.11.N-(4-piridilmetil)-2-metilbenzamida	113
IV.1.12.N-(4-piridilmetil)-4-tercbutilbenzamida	114
IV.1.13.N-(4-piridilmetil)-4-metoxibenzamida	114
IV.1.14.N-(4-piridilmetil)-4-tiometoxibenzamida	115
IV.1.15.N-(4-piridilmetil)-4-hidroxibenzamida	115
IV.1.16.N-(4-piridilmetil)-4-nitrobenzamida	116
IV.1.17.N-(4-piridilmetil)-4-dimetilaminobenzamida ..	116
IV.1.18.N-(4-piridilmetil)-4-acetamidobenzamida	117

IV.1.19.N-(4-piridilmetil)-4-sulfamoflbenzamida	117
IV.1.20.N-(4-piridilmetil)-4-fenilbenzamida	118
IV.1.21.N-(4-piridilmetil)-4-clorobenzamida	118
IV.1.22.N-(4-piridilmetil)-3-clorobenzamida	119
IV.1.23.N-(4-piridilmetil)-2-clorobenzamida	119
IV.1.24.N-(4-piridilmetil)-3,5-diclorobenzamida	120
IV.1.25.N-(4-piridilmetil)-4-fluorbenzamida	120
IV.1.26.N-(4-piridilmetil)-4-trifluormetilbenzamida	121
IV.1.27.N-(4-piridilmetil)-4-aminobenzamida	121
IV.1.28.N-(4-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminobenzamida	122
IV.2.DETERMINACION DE LOS VALORES DE R_m DE LAS N-(4-PIRIDILMETIL)-BENZAMIDAS PARA SUSTITUIDAS	124
IV.3.SINTESIS DE LOS N-OXIDOS DE LAS N-PIRIDILMETILAMIDAS	125
IV.3. 1.Método general	125
IV.3. 2.N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	125
IV.3. 3.N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	126
IV.3. 4.N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	126
IV.3. 5.N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-di-n-propilacetamida	127
IV.3. 6.N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-fenilacetamida	127
IV.3. 7.N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-benzamida	128

VII

IV.3. 8.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-metilbenza - mida	129
IV.3. 9.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-3-metilbenza - mida	129
IV.3.10.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-2-metilbenza - mida	130
IV.3.11.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-tercbutilben zamida	130
IV.3.12.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-metoxibenza- mida	131
IV.3.13.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-metilbenzami da	131
IV.3.14.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-nitrobenzami da	132
IV.3.15.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-fenilbenzami da	132
IV.3.16.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-clorobenzami da	133
IV.3.17.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-3-clorobenzami da	133
IV.3.18.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-2-clorobenzami da	134
IV.3.19.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dicloroben zamida	134
IV.3.20.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-fluorbenzami da	135
IV.3.21.N-Óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-trifluorme -	

tilbenzamida	135
IV.4. REACCION DE LOS N-OXIDOS DE LAS N-PIRIDILMETIL-3,5-DIME	
TILBENZAMIDAS CON ANHIDRIDO ACETICO	136
IV.4.1. Reacción del N-óxido de la N-(2-piridilmetil) -	
3,5-dimetilbenzamida	136
IV.4.2. Reacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil) -	
3,5-dimetilbenzamida	137
IV.4.2.1. Síntesis de 3-(3,5-dimetilbenzoilamino-	
metil)-2-piridona	139
IV.4.3. Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil) -	
3,5-dimetilbenzamida	141
IV.4.3. 1. Reacción del N-óxido de la N-(4-piri -	
dilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con an-	
hídrido acético a 100°C	141
IV.4.3. 2. Hidrólisis parcial de la N-[(α -acetoxi)	
-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida	143
IV.4.3. 3. Reacción de la N-[(α -acetoxi)-4-piri -	
dilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con eta	
no1	144
IV.4.3. 4. Reacción de la N-[(α -acetoxi)-4-piri -	
dilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con al-	
cohol isopropílico	144
IV.4.3. 5. Reacción de la N-[(α -hidroxi)-4-piri -	
dilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con an-	
hídrido acético	145
IV.4.3. 6. Hidrólisis de la N-[(α -hidroxi)-4-piri	

dilmetil]-3,5-dimetilbenzamida ..	146
IV.4.3. 7.Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida - con anhídrido acético a 140°C ...	147
IV.4.3. 8.Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida - con anhídrido acético a 140°C en presencia de peróxido de benzoilo	148
IV.4.3. 9.Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida - con anhídrido acético a 140°C en presencia de hidroquinona	149
IV.4.3.10.Hidrólisis de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	149
IV.4.3.11.Hidrólisis de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina	150
IV.4.3.12.Hidrogenación de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina	151
IV.4.3.13.Reacción de la N-[(α -hidroxil)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida - con anhídrido acético a 140°C ...	152
IV.4.3.14.Fotólisis de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida	152

IV.5. SINTESIS DE N,N'-DIACIL-1,2-(4-PIRIDIL)-ETILENDIAMINAS	153
IV.5. 1. Método general	153
IV.5. 2. N,N'-diacetil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	153
IV.5. 3. N,N'-di-(n-propilacetil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	154
IV.5. 4. N,N'-di-(fenilacetil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	154
IV.5. 5. N,N'-dibenzoil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	155
IV.5. 6. N,N'-di-(4-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	155
IV.5. 7. N,N'-di-(3-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	156
IV.5. 8. N,N'-di-(2-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	156
IV.5. 9. N,N'-di-(4-tercbutilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	157
IV.5.10. N,N'-di-(4-metoxibenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	157
IV.5.11. N,N'-di-(4-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	158
IV.5.12. N,N'-di-(4-nitrobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	158
IV.5.13. N,N'-di-(4-fenilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	159
IV.5.14. N,N'-di-(4-clorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	159
IV.5.15. N,N'-di-(3-clorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina	

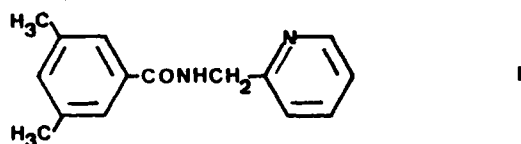
lendiamina	160
IV.5.16.N,N'-di-(2-clorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-eti	
lendiamina	160
IV.5.17.N,N'-di-(3,5-diclorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)	
-etilendiamina	161
IV.5.18.N,N'-di-(4-fluorbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-eti	
lendiamina	161
IV.5.19.N,N'-di-(4-trifluormetilbenzoil)-1,2-di-(4-piri	
dil)-etilendiamina	162

V. CONCLUSIONES	163
-----------------------	-----

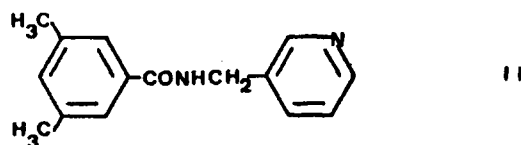
VI. BIBLIOGRAFIA	170
------------------------	-----

1. INTRODUCCION

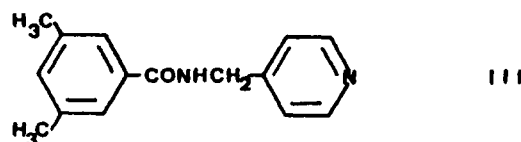
En el año 1972, Braña y cols⁽¹⁾ sintetizaron las tres posibles N-piridilmetilamidas del ácido 3,5-dimetilbenzoico (I, II y III), que durante la determinación del espectro farmacológico inicial mostraron acciones adrenolítica, antiespasmódica, antiinflamatoria y tranqui-



I



II



III

lizante, aumentando la potencia según se va alejando el nitrógeno heterocíclico del grupo carbamilo⁽²⁾. Cuando, posteriormente, se profundizó en el estudio de las propiedades farmacológicas de estos compuestos se encontró que mimetizan parcialmente las de los neurolepticos de ti-

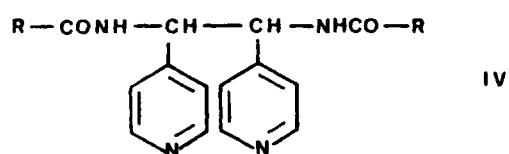
po fenotiazínico, tales como la reducción de la motilidad espontánea, potenciación de la acción hipnótica de los barbitúricos, actividad hipotermizante, etc.

Debido al interés terapéutico de estos compuestos, nos propusimos la modificación de los sustituyentes del anillo bencénico, así como la introducción de otros nuevos en el sistema piridínico con objeto de conocer su influencia y poder llevar a cabo el estudio de la relación estructura-actividad.

Así, se ha sintetizado una serie de N-(4-piridilmetil)-benzamidas sustituidas en el anillo bencénico, fijando el grupo lateral 4-piridilmetilo, ya que como se ha indicado con anterioridad, es el sistema que proporciona mayor actividad a la molécula. Posteriormente se ha realizado el estudio de la relación estructura-actividad cuantitativa (QSAR), así como la determinación del compuesto óptimo de la serie.

Por otra parte, para la síntesis de las N-piridilmetil-3,5-dimetilbenzamidas sustituidas en el anillo piridínico, se han tratado los correspondientes N-óxidos con anhídrido acético, para obtener los derivados acetoxilados mediante una reacción tipo Polonovski⁽³⁾. El screening ciego de los compuestos obtenidos por dicho tratamiento reveló que uno de ellos, la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina, presentaba una intensa acción como analgésico menor, tanto por vía intraperitoneal como oral, superior incluso a la del dextropropoxifeno, analgésico morfínico que fué considerado como patrón en todas las pruebas. Este resultado nos indujo a extender la síntesis y el estudio analgésico a otras N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas sustituidas de fórmula general (IV), procurando que los grupos a introducir abarcasen toda suerte de efectos en las moléculas, en

consonancia con la sistemática de la manipulación estructural, a fin -



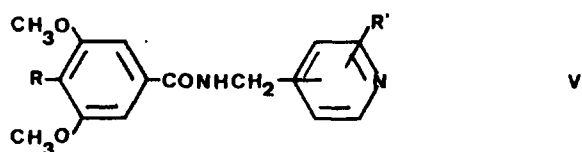
de profundizar en el estudio de la relación estructura-actividad cuantitativa, con el objeto de predecir que compuesto presenta la máxima actividad de la serie.

II. PARTE TEORICA

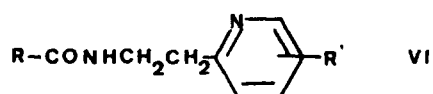
II.1. PARTE QUIMICA

II.1.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS DE LAS N-PIRIDILALQUILBENZAMIDAS

Aunque el uso de las N-piridilalquilbenzamidas como agentes-biológicos es reciente, sus síntesis se inician en el año 1936, en que Graf⁽⁴⁾ preparó por vez primera la N-(4-piridilmetil)-benzamida y sus-2- y 3-piridilmetil isómeros. En una patente del año 1962⁽⁵⁾ se describen las propiedades hipotensoras que presentan las N-piridilmetil-3,5-dimetoxibenzamidas sustituidas en la piridina y en la posición 4 del anillo bencénico (V). Hankovszky y col⁽⁶⁾ sintetizaron también determinadas ω-(piridilalquil)-benzamidas cuyos efectos sedantes antagonizaban a los de la deoxiefedrina (DOE).

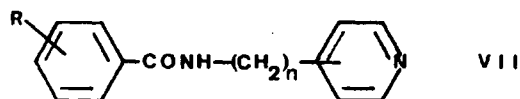


Posteriormente⁽⁷⁾, se encontró que determinadas amidas (VI)-derivadas de la 2-(2-piridil)-etilamina, presentaban propiedades tranquilizante y analgésica. Braña y cols⁽¹⁾ sintetizaron las tres posi-



bles N-piridilmetilamidas del ácido 3,5-dimetilbenzoico, que como ya se ha indicado con anterioridad poseen actividad adrenolítica, antiespasmódica, hipotermizante, antiinflamatoria y tranquilizante.

En el año 1975, se publicó una patente⁽⁸⁾ en la que se describen determinadas N-piridilalquilbenzamidas que poseen la propiedad de ser activadores de la biogénesis de prostaglandinas, pero sobre todo aquellas de fórmula (VII) en que R representa un átomo de halógeno,



un grupo alquilo o un grupo nitro y $n=1$, reivindicando una actividad máxima para la N-(4-piridilmetil)-2-clorobenzamida.

Finalmente, también se han utilizado⁽⁹⁾ determinadas N-(4-piridilmetil)-benzamidas para preparar por hidrogenación catalítica las correspondientes piperidinilmetilbenzamidas, agentes adrenérgicos de cierto interés.

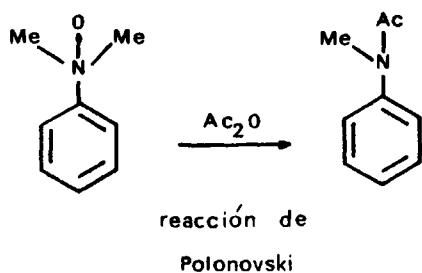
Sin embargo y a pesar de la preparación y estudio de las N-(4-piridilmetil)-benzamidas indicadas, no se ha abordado el análisis de la relación entre la estructura química y la actividad farmacológica de estos compuestos, objeto de una parte de este trabajo.

II.1.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS DE LAS REACCIONES DE N-OXIDOS DE COMPUESTOS HETEROAROMATICOS CON AGENTES ACILANTES

Los óxidos de aminas heteroaromáticas, debido al enlace semi-polar nitrógeno-oxígeno, presentan características diferentes a las de los precursores heterocíclicos no oxidados, frente a reactivos electrófilos, nucleófilos y radicálicos, mostrando propiedades interesantes - respecto a la orientación y reactividad.

Aunque en la literatura se han estudiado y recopilado numerosos ejemplos de estas reacciones⁽¹⁰⁻¹³⁾, sus mecanismos detallados no comenzaron a materializarse y esclarecerse hasta después de los años - sesenta, mediante la utilización de las técnicas de marcaje isotópico, medidas cinéticas, análisis de los efectos isotópicos hidrógeno-deuterio, así como de la influencia del disolvente.

El estudio de las reacciones de los N-óxidos de compuestos - heteroaromáticos y de los óxidos de aminas terciarias con agentes acilantes, se inicia en 1927, cuando Polonovski⁽³⁾ observó que los N-óxí



dos de aminos terciarias reaccionaban con anhídrido acético dando lugar a la acetamida de la correspondiente amina secundaria, cuyo tratamiento en profundidad, se debe a Katada⁽¹⁴⁾ que en 1949 descubrió la transposición del N-óxido de piridina con anhídrido acético.

Estos N-óxidos de piridina⁽¹⁴⁾ o los de la 3-alkilpiridina⁽¹⁵⁾ por reacción con el citado anhídrido, provocan la introducción de un grupo acetoxilo en la posición 2 del anillo piridínico. Sin embargo con los N-óxidos de 2- y 4-alkilpiridinas⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, la reacción sigue un curso diferente formando 2- y 4-(α -acetoxialquil)-piridinas. Posteriormente se observaron reacciones similares en diversas quinoleinas e isoquinoleinas⁽¹¹⁻¹³⁾. Estos resultados llevaron a clasificar⁽¹⁹⁾ en dos tipos distintos a las reacciones de los N-óxidos de compuestos heteroaromáticos con agentes acilantes:

- a) Reacciones con agentes acilantes con transposición al anillo heteroaromático.
- b) Reacciones con agentes acilantes con transposición a la cadena alquímica

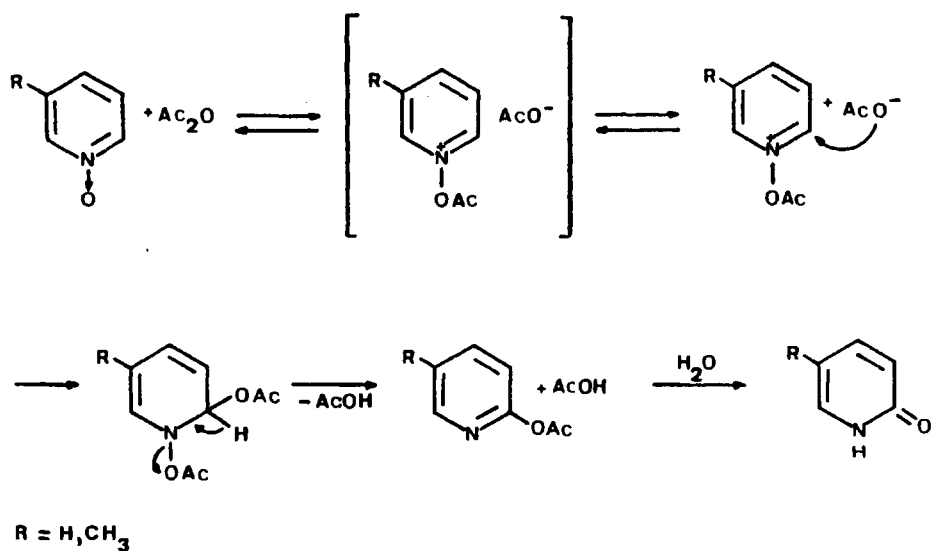
A continuación, consideraremos someramente ambas reacciones

II.1.2.1. Reacciones con anhídrido acético : transposiciones al anillo heteroaromático

Cuando se tratan los N-óxidos de piridina o de 3-picolina con anhídrido acético se obtienen las correspondientes 2- o 4-pirido -

nas, vía la formación inicial del acetato de N-acetoxipiridinio y la -
subsiguiente emigración del grupo acetoxilo a las posiciones 2 ó 4 del
anillo aromático (Esquema I)

Esquema I



El paso inicial consiste en la acetilación de la función N -
óxido y la formación del acetato de N-acetoxipiridinio, intermedio de-
reacción observado cuando se trató el N-óxido de quinaldina con anhíd-
rido acético en presencia de ácido perclórico⁽²⁰⁾.

Estudios cinéticos e isotópicos esclarecieron el mecanismo -

de esta reacción y confirmaron la naturaleza intermolecular de la misma, así Malrkgraf y cols⁽²¹⁾, realizaron el primer estudio cinético - en la reacción del N-óxido de piridina con anhídrido acético, y en base a los parámetros cinéticos ($\Delta H^\ddagger = 29,2$ Kcal/mol, $\Delta S^\ddagger = -5,5$ ue) sugieren que la reacción transcurre a través del ataque intermolecular - nucleófilo del anión acetato al ión N-acetoxipiridinio.

Por otro lado los estudios isotópicos, realizados por Oae y Kozuka⁽²²⁾ en la reacción del N-óxido de 3-picolina con anhídrido acético marcado con ^{18}O , también confirmaron la naturaleza intermolecular de la misma y debido al pequeño valor del efecto isotópico cinético, $k_H/k_D = 0,92$, encontrado en la reacción del N-óxido de α -dideutero-piridina, Oae⁽²³⁾ postuló que el paso determinante de la velocidad de reacción es el ataque nucleófilo del anión acetato a la posición 2 del ión N-acetoxipicolinio con la subsiguiente 1,2-eliminación de ácido acético.

Dicha reacción es aplicable a la mayor parte de los N-óxidos de compuestos heteroaromáticos⁽¹¹⁻¹³⁾ sin sustituyentes alquilicos - en las posiciones 2 ó 4 y se utiliza frecuentemente en la síntesis de piridinas, quinoleínas e isoquinoleínas sustituidas.

II.1.2.2. Reacciones con anhídrido acético : transposición a la cadena alquilica

Los N-óxidos de 2- ó 4-picolina, quinoleína y lepidina, reaccionan con anhídrido acético de forma totalmente distinta, dando lugar a la formación de 2- ó 4-acetoximetil-derivados de la piridina o quinoleína, como productos mayoritarios, vía la formación de las denomina -

das correspondientes "anhidrobases", como intermedios de la transposición.

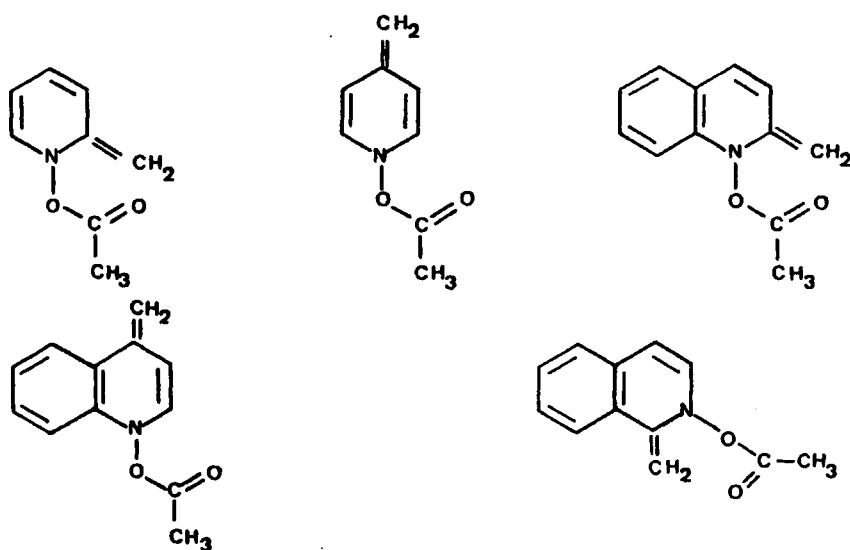


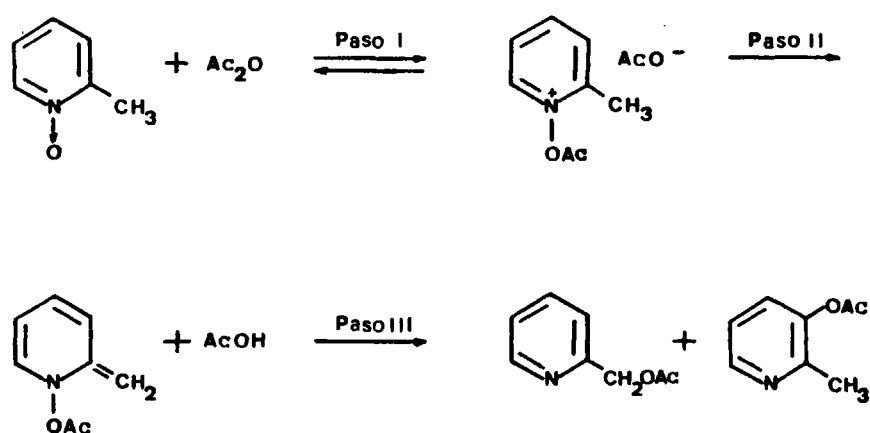
Figura 1. Anhidrobases formadas a partir de los N-óxidos de 2- y 4-metil-derivados de la piridina, quinoleína e isoquinoleína

El mecanismo de esta reacción ha estado sometido a grandes controversias y después de intensas investigaciones, mediante estudios cinéticos, isotópicos y de influencia del disolvente^(15,24), han podido generalizarse y esclarecerse cada uno de sus pasos (Esquema II).

Paso I : El paso inicial consiste en la acetilación de la función N -

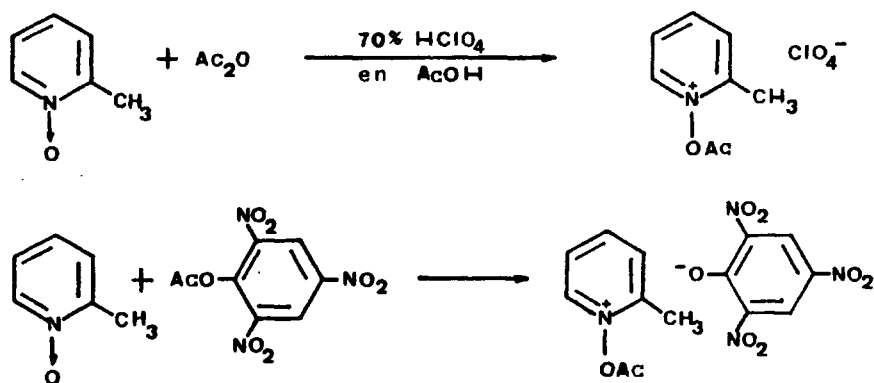
óxido con la consiguiente formación del acetato de N-acetoxipicolinio,

Esquema II



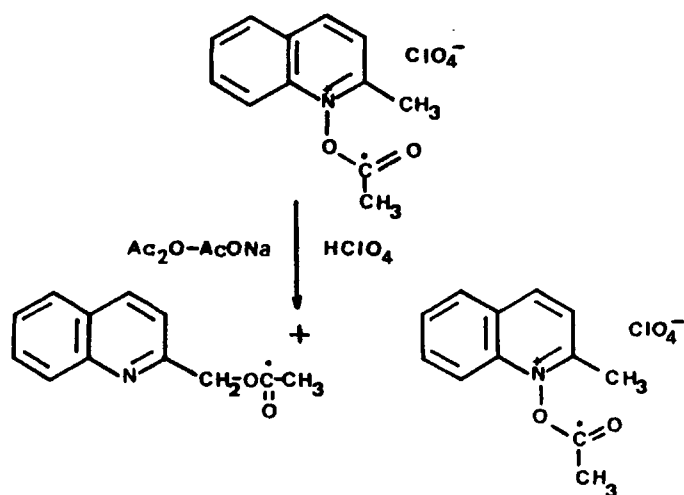
intermedio de reacción aislado en forma de perclorato ó de picrato, - cuando la reacción de acetilación se realizaba en presencia de ácido - perclórico^(20,25) o del acetato de 2,4,6-trinitrofenilo⁽²⁶⁾ respectivamente.

Dichas sales conducían a los mismos productos de transposición por tratamiento con una base, como acetato sódico, trietilamina o cianuro sódico, indicando claramente que el ión acetoxipicolinio es el intermedio inicial en esta transposición.



La recuperación del N-óxido original por tratamiento de la -
sal con un medio alcalino y la formación de 2-butiroximetilpiridina co
mo producto mayoritario por calefacción de la sal con anhídrido butfri

Esquema III



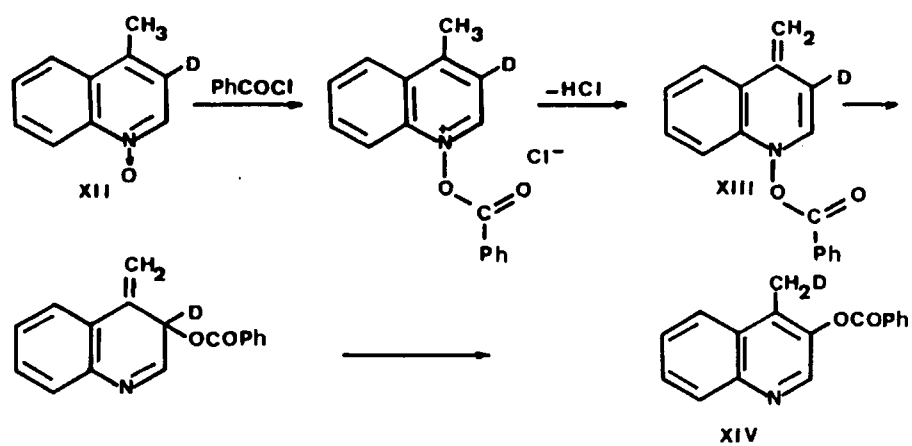
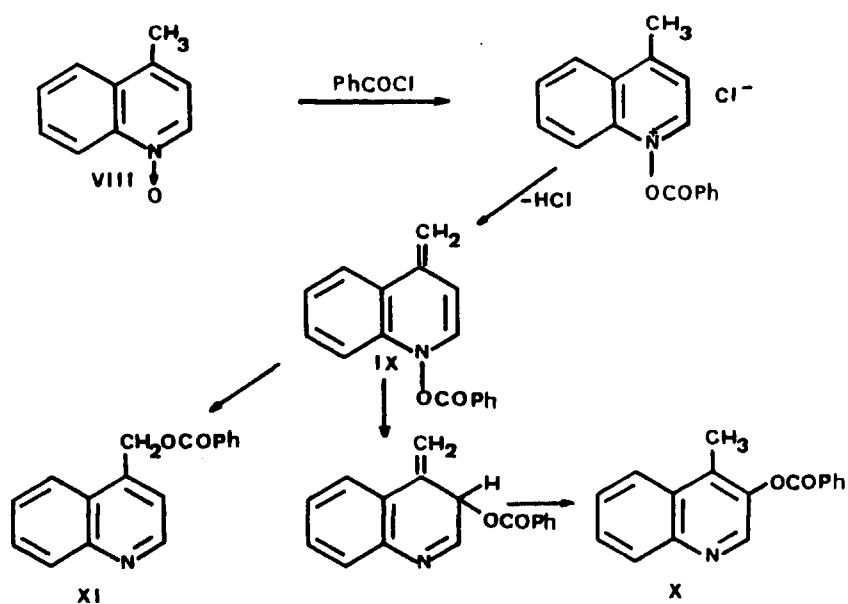
(25% de actividad de ^{14}C de la sal original) (10% de actividad de ^{14}C de la sal original)

co, revelaron que el paso de acilación es un equilibrio. Muth y cols - (20,25) , trataron el perclorato de N-acetoxiquinaldinio, marcado en el grupo carbonilo con ^{14}C , con una mezcla de anhídrido acético y acetato sódico y por colapsamiento de la mezcla de reacción se recuperaba la sal de N-acetoxiquinaldinio juntamente con el ester de transposición (Esquema III). El pequeño porcentaje de contenido de ^{14}C en los productos recobrados confirman que el paso inicial es un equilibrio.

Paso II : Consiste en la captación de un protón del ión de N-acetoxipicolinio por el ión acetato, para dar lugar a la formación de la "anhidrobases". Sin embargo, aunque esta emigración parece evidente, ya que no existe transposición cuando se calienta únicamente el perclorato de N-acetoxipicolinio, la "anhidrobases" no ha podido aislarse ni identificarse por análisis espectroscópicos.

La prueba más evidente acerca de la formación de la "anhidrobases" como intermedio en este tipo de reacciones fué obtenida por Oae y cols⁽²⁷⁾ mediante el empleo de deuterio como trazador.

Dichos autores realizaron la reacción del N-óxido de lepidina (VIII) con cloruro de benzoilo, obteniendo como producto mayoritario de la reacción 3-benciloxilepidina (X) y como producto minoritario 4-benciloximetilquinoleina (XI), postulando como intermedio para la formación de dichos ésteres la "anhidrobases" (IX). Si esto sucediera así, significaría que al hacer reaccionar el N-óxido de 3-deuterio-lepidina (XII) con cloruro de benzoilo, un gran porcentaje de deuterio se debería incorporar al grupo metílico en el producto mayoritario (XIV) de la reacción. Oae y cols, al llevar a cabo este experimento, observaron que el átomo de deuterio en 3, se incorporaba en un 90% al-



grupo metilo en 4 de la 3-bencioxilepidina (XIV), apoyando fuertemente este hecho la formación de la "anhidrobasa" (XIII) como intermedio incipiente en este tipo de reacciones. La exclusiva emigración del átomo de deuterio en 3 al grupo exometilénico, constituye un desplazamiento 1,3 sigmatrópico, catalizado por una base.

Mediante estudios cinéticos e isotópicos⁽²⁸⁻³²⁾ se determinó que en las reacciones de los N-óxidos de 2-bencilpiridina y de 2- y 4-picolina, el paso determinante de la velocidad es la formación de la "anhidrobasa", mientras que en los N-óxidos de quinoleínas la formación de la "anhidrobasa" es un equilibrio y la subsiguiente ruptura del enlace nitrógeno-oxígeno es el paso determinante de la velocidad.

Estas diferencias entre los N-óxidos de quinoleína y los de picolina pueden explicarse si se tiene en cuenta la fuerte captación de electrones por parte del benceno unido al anillo de piridina. Los grupos atractores de electrones reducen la basicidad de la función N-óxido, incrementando la acidez del protón metílico y fortaleciendo la unión nitrógeno-oxígeno; esto hace que se retarde la fase inicial de acetilación, facilitando la emigración del protón en el segundo paso y haciendo más difícil la ruptura del enlace N-O, siendo por tanto esta ruptura el paso determinante de la velocidad.

Paso III : Este paso comprende dos reacciones consecutivas, la ruptura del enlace nitrógeno-oxígeno de la "anhidrobasa" y la subsiguiente recombinación del grupo acetoxi con el grupo metileno o con el átomo de carbono del anillo.

En primer lugar, Pachter⁽³³⁾ y Traynelis⁽³⁴⁾, basándose en determinados hechos experimentales, propusieron un mecanismo cíclico -

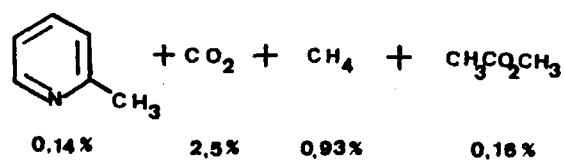
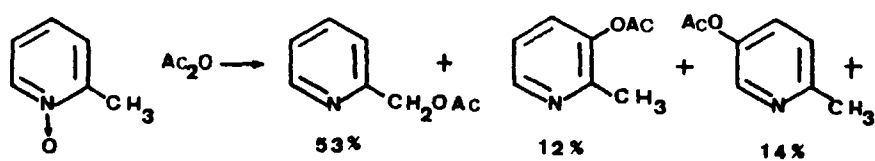
concertado, tipo sigmatrópico, mediante una transposición intramolecular a través de un estado de transición de seis miembros (Esquema IV) - pero dicha posibilidad tuvo que ser descartada por los estudios realizados por Oae y cols⁽³⁵⁾ marcando con ^{18}O .

Esquema IV

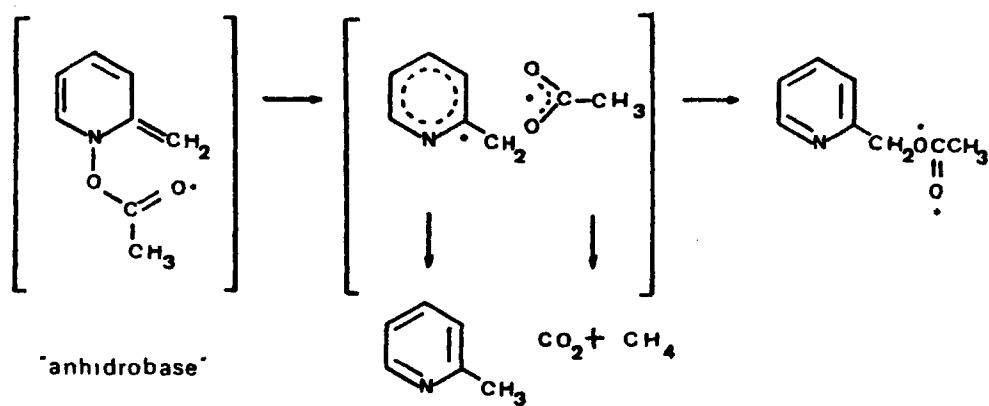


Boekelheide y Harrington⁽³⁶⁾, admitieron un mecanismo radicalico en cadena, basándose en las observaciones de la formación de pequeñas cantidades de CO_2 y metano, después de un periodo de inducción (Esquema V), así como la polimerización del estireno en dicho sistema. Pero debido a que en las reacciones de los N-óxidos de picolíneas con anhídrido acético se producían los ésteres de transposición, independientemente de la presencia o ausencia de un inhibidor de radicales libres, se consideró durante cierto tiempo que dichas reacciones transcurrieran vía un mecanismo de "radicales enjaulados" (radical cage) (35, 37, 38). Así podía explicarse claramente la formación de alquilpiridinas^(37, 38) en la reacción de los N-óxidos de picolíneas con agentes acilantes, así como la de los demás productos de reacción, mediante una recombinación en "caja" de los radicales, tras la ruptura homo-

Esquema V



Esquema VI



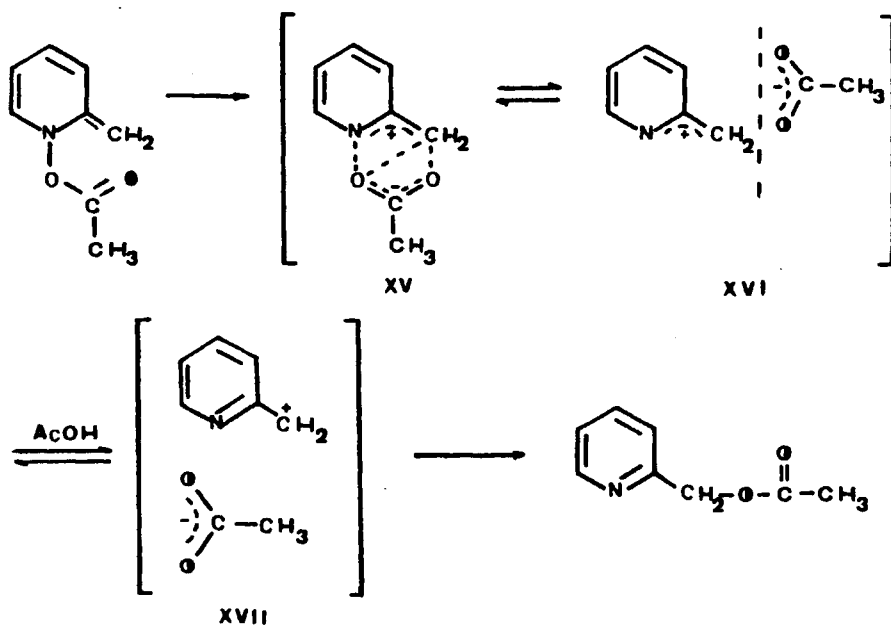
lítica del enlace nitrógeno-oxígeno de la "anhidrobasa" (Esquema VI).

Posteriormente y por espectroscopía de masas, ha sido posible analizar el contenido de ^{18}O en los oxígenos del enlace carbonílico y etéreo en determinadas reacciones de N-óxidos de picolinas con anhídrido acético marcado con ^{18}O , resultando una distribución desigual en el contenido de ^{18}O en ambas funciones; esto hizo que se abandonase el mecanismo homolítico y fuera sustituido por otro que transcurriese a través de la ruptura heterolítica del enlace N-O⁽³⁹⁾.

Recientemente Iwamura⁽⁴⁰⁾ comprobó mediante la técnica de polarización dinámica nuclear inducida químicamente (CIDNP) que en la reacción del N-óxido de 4-picolina con anhídrido acético se producían radicales libres. Este resultado, unido al hecho de que en presencia de anisol^(41, 42), se obtuvieran mezclas de picolil-anisoles (aparentemente formados al ser atrapado el catión 4-picolilo por el disolvente) así como que en las reacciones de los N-óxidos de 2-ciclopentilmetilpiridina y 2-neopentilpiridina con anhídrido acético⁽⁴³⁾, se produjeran pequeñas cantidades de los productos de transposición Wargner - Meerwein (clara demostración de la presencia del catión 2-picolilo, como intermedio incipiente) y de que en la reacción del N-óxido de 4-fenetilpiridina con anhídrido acético⁽⁴⁴⁾, se obtuviera un producto de eliminación (formado aparentemente a partir del ión carbonio 4-alkilpiridilio), junto a los ésteres normales de transposición, ha llevado en la actualidad a suponer que existen dos procesos competitivos en este paso; un proceso homolítico minoritario y un proceso heterolítico mayoritario, vía un "par iónico", cuya recombinación rápida daría lugar a los ésteres de transposición.

Igual que en la solvolisis y de acuerdo con las definiciones

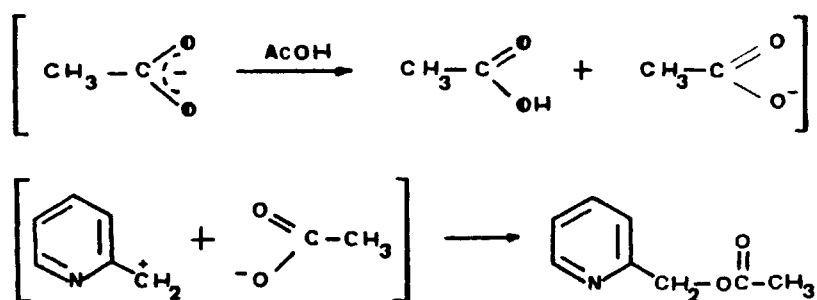
de Weinstein, existen tres posibles pares iónicos que podrían conducir a los ésteres finales: un par iónico íntimamente asociado (XV), un par iónico separado por el disolvente (XVI) y un par iónico totalmente disociado (XVII).



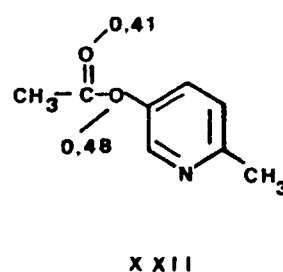
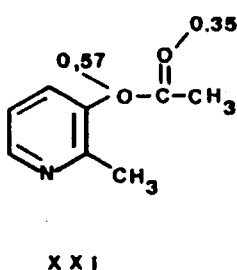
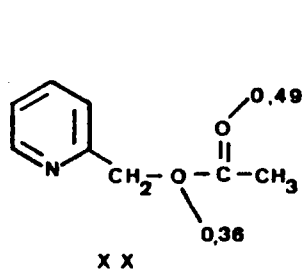
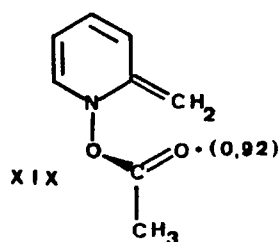
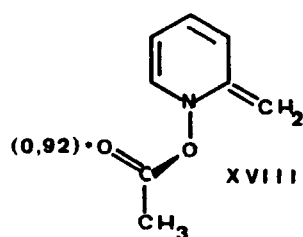
Al realizar la reacción con anhídrido acético marcado con ^{18}O , si la emigración del grupo acilo transcurriese a través de un par iónico totalmente disociado (XVII), se debería observar intercambio acético-acetato apareciendo éster sin marcar como producto final (Esquema VII). Si la emigración se verificara a través de un par iónico separado por el disolvente (XVI), el contenido de ^{18}O en los grupos carbonílico y etéreo en los ésteres finales debería ser idéntico, mien

tras que a través de un par iónico íntimamente asociado (XV) la distribución de ^{18}O en los grupos carbonílico y etéreo debería ser distinta.

Esquema VII



En el caso de las reacciones de los N-óxidos de 2- o 4-picolina y 2,6-lutidina al estudiar cuidadosamente la distribución de ^{18}O en los esteres finales (28, 29, 39), se encontró que la incorporación de ^{18}O no es exactamente igual para el oxígeno etéreo que para el carbonílico, lo cual indica que la reacción transcurre a través de un par íntimamente asociado y que el átomo de oxígeno más próximo al centro de ataque en el conformero más estable de la "anhidrobasa" es el que tiene mejor tendencia a combinarse con el centro de reacción. Así por ejemplo, en el caso del N-óxido de la 2-picolina, el conformero XVIII es más estable que XIX y el átomo de oxígeno del N-óxido en XVIII es el que tiene más facilidad para combinarse con el carbono metilénico o con la posición 3 en el anillo de piridina formando los esteres XX, XXI y XXII.



No puede generalizarse que todas las reacciones de los N-óxidos de α o γ -picolininas sustituidas transcurran a través de un par iónico "íntimamente asociado", sino que en determinados casos⁽³⁰⁾ dependiendo de la estabilidad de los iones carbonilo, pueden proceder vfa un par iónico "disociado" o "separado por el disolvente", confirmandose una vfa u otra en vista de los resultados obtenidos mediante el marcaje con ^{18}O .

La proporción de los ésteres finales se ve afectada en determinados casos por cambios en la polaridad del disolvente. Así en la reacción del N-óxido de lepidina⁽²⁹⁾ (XXIII) con anhídrido acético, la-

proporción de los dos esteres XXIV y XXV, cambia con la naturaleza del disolvente (Tabla I), debido a los efectos de solvatación.

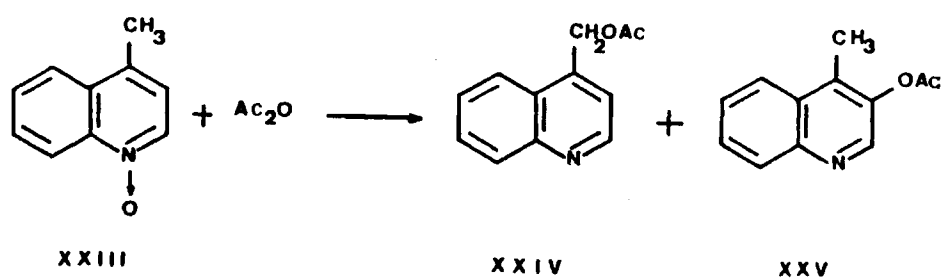


Tabla I

	sín disolvente	benceno	dioxano	CHCl_3	CH_3CN
XXIV	0,73	0,32	0,32	0,26	0,16
XXV					

II.2. RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

II.2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS EN EL ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

La química médica se fundamenta en el hecho de que la respuesta biológica a la acción de un determinado compuesto químico, depende de la estructura del mismo, como postularon Crum-Brown y Fraser en el año 1868⁽⁴⁵⁾. La respuesta biológica se debe a la interacción entre el compuesto químico (fármaco) y un sistema macromolecular (receptor), que da lugar a la formación de un complejo transitorio entre las pequeñas moléculas del fármaco y la gran molécula del receptor. En el curso de esta interacción, el receptor se modifica, química o físicamente en cantidad suficiente como para desencadenar un proceso que conduzca a una respuesta biológica determinada; la formación de este complejo y, en consecuencia, la actividad del fármaco estarán condicionados por las propiedades físico-químicas de los dos reactantes.

El conocimiento del fenómeno global de interacción, y sus consecuencias, puede efectuarse por dos caminos diferentes: el estudio de los receptores celulares y el estudio de las propiedades físico-químicas del fármaco. El establecimiento de correlaciones entre éstas y la actividad biológica permite además obtener indicaciones útiles sobre las propiedades físico-químicas complementarias del receptor y sobre el mecanismo de la interacción.

La relación estructura-actividad hace que la evaluación y predicción de la respuesta dependa de las posibilidades de parametrización de la estructura. Hasta hoy, la parametrización del esqueleto químico se ha efectuado teniendo en cuenta las propiedades físico-quími -

cas de los sustituyentes de la molécula, que modifican la actividad - del protipo no sustituido (modelo de Hansch-Fujita), o considerando - que la respuesta biológica global es la suma de las actividades parciales, correspondientes a cada uno de los fragmentos de la molécula considerada (modelo de Free-Wilson)⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Ambos modelos constituyen actualmente la mayor parte del cuerpo de doctrina Q.S.A.R. (Quantitative Structure-Activity Relationships). Sin embargo, el primero presenta - una serie de ventajas como son la información acerca de la naturaleza del receptor farmacológico y el poder utilizar parámetros tabulados, - lo que hace al modelo mucho más generalizable.

II.2.1.2. *Modelo de Hansch-Fujita*

En 1899 Meyer y Overton⁽⁵⁰⁾ llamaron la atención sobre la dependencia de la actividad biológica con determinadas propiedades físicas del fármaco; en concreto, el efecto narcótico de diversos compuestos de diferente naturaleza está relacionado con el coeficiente de reparto entre una fase lipóica, por ejemplo cloroformo, y una fase acuosa. El descubrimiento de esta dependencia marca, sin duda, un hito en el desarrollo de las relaciones entre la estructura química y la actividad biológica y en la elaboración de la metodología para abordarlas. La construcción de esta última habría de realizarse considerando el fenómeno de interacción fármaco-receptor y los procedimientos útiles para estudiarlo: la farmacodinamia y la termodinámica.

Para este estudio, se representa el fármaco por F, el recep-

tor por R, el complejo fármaco-receptor por FR y por F' y R' al fármaco y al receptor respectivamente después de la disociación, suponiendo que haya transformación del uno y del otro. Para simplificar, se supone que la respuesta biológica está determinada por un solo proceso limitante de la velocidad.

La justificación de la expresión de Hansch puede abordarse - en los dos sentidos señalados anteriormente:

a) La teoría cinética del "ritmo de reacción" de Paton⁽⁵¹⁾, admite que la eficacia farmacológica es proporcional a la velocidad de formación o de disociación del complejo fármaco-receptor FR.



Esta teoría considera la variación de energía libre estandar entre el estado inicial, G_1^0 , y el estado activado, $G^{0\ddagger}$; dicha variación de energía libre estandar, como consecuencia de la interacción, $\Delta G^{0\ddagger} = G^{0\ddagger} - G_1^0$, caracteriza la probabilidad de la reacción o la velocidad de la misma.

La ecuación de velocidad correspondiente a la formación del complejo fármaco-receptor es la siguiente:

$$\frac{d[FR]}{dt} = k'_{fr} \cdot [F] \quad (1)$$

una vez englobada la concentración del receptor en la constante.

Según la teoría de Paton, la ecuación (1) se transforma en -

1a (2): -

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = k_{fr}''' [F] \quad (2)$$

A la respuesta biológica contribuye la velocidad de absorción del fármaco, el transporte al receptor, las reacciones metabólicas, la velocidad de excrección y la actividad intrínseca sobre el receptor desconocido.

Desde que se aplica el fármaco hasta que se llega al centro activo tiene que atravesar una serie de barreras lipofílicas. Collander⁽⁵²⁾ demostró que la velocidad de transporte de una serie de compuestos orgánicos a través de células de *Nitella* es proporcional al logaritmo de su coeficiente de reparto entre un disolvente orgánico y el agua. Estos trabajos sobre transporte y lipofilia fueron incrementados por Brodie⁽⁵³⁾, Milborrow y Williams⁽⁵⁴⁾. Por consiguiente, la velocidad de formación del complejo FR dependerá de la facilidad con que éste atraviesa la pared celular.

Hansch supuso que para una serie de compuestos homólogos en una reacción particular puede haber una "llave de la reacción" que controle el proceso, por lo que introdujo un factor de probabilidad en la ecuación cinética:

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = A \cdot k_{fr}''' \cdot [F] \quad (3)$$

donde A representa la probabilidad de que una molécula alcance el re -

ceptor en un tiempo determinado, distribuyéndose "al azar" por el sistema biológico (Figura 2).

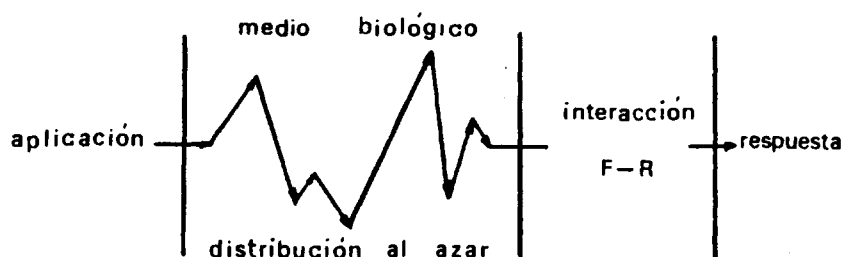


Figura 2. Recorrido del fármaco en el sistema biológico.

De acuerdo con lo anterior, este factor de probabilidad dependerá del logaritmo del coeficiente de reparto entre fases orgánicas y fases acuosas.

Las variaciones del logaritmo del coeficiente de reparto, P , y por consiguiente del valor de A en la ecuación 3, a consecuencia de la modificación de los grupos en el prototipo, pueden expresarse como una constante propia del sustituyente que Hansch y colaboradores denominan π , deducida análogamente a las constantes σ de Hammett⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

$$\pi = \lg \frac{P_X}{P_H} \quad (4)$$

donde P_X es el coeficiente de reparto del compuesto X-sustituido y P_H

es el del correspondiente compuesto sin sustituir, entre un disolvente orgánico y una fase acuosa. Estos parámetros π han sido determinados experimentalmente⁽⁵⁸⁻⁶³⁾ en el sistema n-octanol/agua como modelo simulado de un lípido biológico y una fase acuosa. Un valor negativo de π indica un cambio de afinidad hacia la fase acuosa, y un valor positivo una tendencia hacia la lipídica. Del mismo modo que σ es un parámetro relacionado con la energía libre⁽⁵⁶⁾, π expresa la variación de la misma al pasar de una fase a otra.

Hansch supone, como hipótesis de trabajo, que A puede relacionarse con el lgP para la molécula completa y con π para las variaciones de sustituyentes en la serie homóloga:

$$A = f(\pi) = a \cdot e^{-\left[\frac{\pi - \pi_0}{b}\right]^2} \quad (5)$$

donde a y b son constantes y π_0 el valor de π correspondiente al máximo de distribución, considerando ésta como parabólica. Esta dependencia parabólica ha sido después abundantemente confirmada para determinaciones farmacológicas realizadas "in vivo"⁽⁶⁴⁻⁷²⁾.

Realmente, está justificado que para una solubilidad alta de los fármacos en agua (lgP pequeño o negativo), la probabilidad de alcanzar algún receptor distante pueda ser pequeña, a causa de una excrección rápida. Cuanto más positivo sea el lgP, el transporte será más favorable y la solubilidad alcanzará un valor máximo. Pero si se supera este valor, se favorece la desactivación metabólica sobre la eliminación directa y, en consecuencia, disminuyen las posibilidades de alcanzar el receptor.

La sustitución del valor de A de la ecuación (5) en la ecua-

ción (3) conduce a la expresión:

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = a \cdot e^{-\left[\frac{\pi - \pi_0}{b}\right]^2} \cdot k_{fr}''' \cdot [F] \quad (6)$$

donde F es la concentración del fármaco necesaria para producir una respuesta constante, equirespuesta, (DL_{50} , DI_{50} , etc.) en un tiempo de terminado, o bien F es una concentración constante, equidosis, que produce, según los compuestos, distintas respuestas. Es obvio que en el primer caso F será variable y habrá de considerarse el primer miembro de la ecuación como constante; en el segundo caso F será constante y la variación de la respuesta no será nula. Según esto, la ecuación (6) en el caso de equirespuesta, se podrá sustituir por la (7):

$$\text{respuesta} = a \cdot e^{-\left[\frac{\pi - \pi_0}{b}\right]^2} \cdot k_{fr}''' \cdot [F] \quad (7)$$

De la ecuación (7), tomando logaritmos y llamando C a la concentración del fármaco, se deduce (8). Si se considera que la constante de velocidad k_{fr}''' depende de la densidad electrónica del sustituyente^(55,57,73), σ , la ecuación anterior toma la forma (9):

$$\lg 1/C = k_{\pi}^2 + k_{\pi_0}^2 - k'_{\pi_0} + k'' + \lg k_{fr}''' \quad (8)$$

$$\lg 1/C = k_1 \pi^2 + k_2 \pi + k_3 \sigma + k_4 \quad (9)$$

b) Ariens⁽⁷⁴⁾ en su "teoría ocupacional" postula que la respuesta biológica es función del número de centros ocupados por el fármaco en el receptor, considerando el fenómeno como un equilibrio, al que se pueden aplicar los principios de la termodinámica:



En este caso, el sistema fármaco-receptor estará caracterizado antes de la interacción por una determinada energía libre estandar, $\Delta G^0 = G_f^0 - G_i^0$, que determina la facilidad y extensión de la interacción; en definitiva del número de centros ocupados por el fármaco en el receptor.

Ferguson⁽⁷⁵⁾ postuló en 1939 que los principios termodinámicos pueden aplicarse a la actividad de los fármacos en el estado de equilibrio simple -principio de Ferguson-.

Según Ariens, si la respuesta o actividad biológica es proporcional a la constante de equilibrio de la interacción; y ésta depende exponencialmente de la variación de energía libre de interacción, la actividad dependerá en consecuencia también de dicha variación (10)

$$\text{actividad} = a \cdot \exp.(-\Delta G^0 / RT) \quad (10)$$

Tomando logaritmos en la ecuación anterior se obtiene la expresión (11), que evidencia la dependencia lineal del logaritmo de la actividad farmacológica con la variación de la energía libre estandar de la interacción (11):

$$\lg(1/\text{actividad}) = m \cdot \Delta G^0 + n \quad (11)$$

La variación de la energía libre de interacción puede considerarse como la suma de las contribuciones del fármaco y del receptor:

$$\Delta G^0 = \Delta G_F^0 + \Delta G_R^0 \quad (12)$$

Pero la aportación del receptor a la energía libre de interacción, ΔG_R^0 , se considera constante, ya que es prácticamente insensible a las variaciones del fármaco; es decir, el mecanismo de interacción no se modifica apreciablemente cuando el fármaco sufre una variación, siempre y cuando se conserve la estructura común de la serie:

$$\Delta G^0 = \Delta G_F^0 + \text{cte.} \quad (13)$$

y por tanto, sustituyendo esta expresión en la (11), se obtiene la siguiente ecuación:

$$\lg(1/\text{actividad}) = k \cdot \Delta G_F^0 + k' \quad (14)$$

La contribución del fármaco a la variación de la energía libre de interacción puede descomponerse en varios términos, siempre que cada uno de ellos conserve un sentido físico. Hansch supone la siguiente descomposición⁽⁶⁰⁾:

$$\Delta G_F^0 = \Delta G_{LIP}^0 + \Delta G_{EL}^0 + \Delta G_{EST}^0 \quad (15)$$

donde ΔG_{LIP}^0 es la aportación de los factores de enlace lipófilo; ΔG_{EL}^0 la de los factores electrónicos (distribución de cargas) e ΔG_{EST}^0 la contribución de los factores estéricos. Estas contribuciones son función de las correspondientes constantes de los sustituyentes: $G_{LIP}^0 = f(\pi, \Delta R_m, \text{etc.})$, $\Delta G_{EL}^0 = f(\sigma, \sigma^0, \sigma^+, \text{etc.})$ e $\Delta G_{EST}^0 = f(E_s, MR, V_W, \text{etc.})$. Según esto, considerando que la respuesta depende de la concentración del fármaco, C, la ecuación (14) puede tomar, por ejemplo, la-

forma:

$$\lg 1/C = k_1\pi + k_2\sigma + k_3MR + k_4 \quad (16)$$

Las ecuaciones (9) y (16) pueden generalizarse⁽⁴⁷⁾ en la forma:

$$\lg 1/C_i = a_1P_1(i) + a_2P_2(i) + \dots a_mP_m(i) + C \quad (17)$$

donde C_i es la concentración del fármaco en la zona de aplicación del mismo -exobiofase- que produce una equirespuesta determinada; $a_1 \dots a_m$, son los coeficientes que afectan a los parámetros $P_1 \dots P_m$ y C es una constante.

II.2.1.2.1. Parámetros físico-químicos

El tratamiento de Hansch consiste, pues, en establecer una relación lineal de energía libre^(47, 49, 76-82) (L.F.E.R.). Cada uno de los términos de energía libre representa una propiedad físico-química, caracterizada por un parámetro. En general, estos parámetros se redujeron a tres familias: lipófilos, electrónicos y estéricos, aunque tratamientos más recientes⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ introducen términos cuánticos, si bien cuando ha fracasado la correlación con parámetros más simples⁽⁸²⁾.

Parámetros lipófilos

Estos parámetros representan la afinidad del fármaco por los lípidos o por las zonas hidrófobas de las proteínas. Tienen un doble tipo de función: caracterizan el transporte desde la exobiofase al receptor a través de barreras lipídicas y la probabilidad de permanecer en el mismo durante un tiempo determinado; por otra parte, representan las posibilidades de atracción entre estructuras lipófilas del fármaco y del receptor. Estas dos significaciones no han podido aún ser determinadas por parámetros distintos, linealmente independientes.

El coeficiente de reparto es el parámetro de lipofilia más simple. Representa la variación de energía libre al pasar de una fase polar (agua o tampón acuoso) a otra orgánica^(86,87). Hansch y cols.⁽⁸⁸⁾ llegaron a la conclusión de que el sistema n-octanol/agua, comparado con otros, es óptimo para este tipo de medidas.

$$P_1 = \frac{C_{1 \text{ oct}}}{C_{1 \text{ H}_2\text{O}}} \quad (18)$$

$$\ln P = \frac{-\Delta G_{\text{agua/n-oct}}^0}{RT} \quad (19)$$

P_1 es el coeficiente de reparto del fármaco F_1 en las dos fases. $C_{1 \text{ oct}}$ es la concentración molar de F_1 en el n-octanol y $C_{1 \text{ H}_2\text{O}}$ la correspondiente en agua. $\Delta G_{\text{agua/n-oct}}^0$ es la variación de la energía libre estandar de un mol de producto al pasar de una solución acuosa

sa al n-octanol.

El coeficiente de reparto se determina experimentalmente por C.G.L. y por espectroscopia U.V.^(47, 62, 89, 90), para los compuestos-volátiles y no volátiles respectivamente. Recientemente, se ha utilizado la cromatografía líquido-líquido de alta presión⁽⁹¹⁻⁹³⁾, ya que presenta la ventaja sobre los métodos anteriores de no ser necesarias muestras de alta pureza y no necesita la utilización de un método analítico adicional.

Nys y Rekker^(94,95), recogiendo la abundante bibliografía que ponía de manifiesto la aditividad de los parámetros de lipofilia^(86, 96, 97), señalaron en 1974 la posibilidad de calcular teóricamente el logaritmo del coeficiente de reparto de una sustancia determinada a partir de unas constantes fragmentarias de lipofilia "f", obtenidas por regresión lineal multiparamétrica a partir de numerosos datos experimentales:

$$\lg P = \sum_i a_i f_i \quad (20)$$

donde f_i es la constante fragmentaria de lipofilia del fragmento "i" y a_i es el número de veces que se repite éste en la estructura.

Posteriormente, Leo y col.⁽⁹⁸⁾ han modificado estas constantes fragmentarias, mejorando las correlaciones con datos experimentales, al considerar no sólo la cantidad de veces que se repite un fragmento, sino la calidad del mismo; es decir, el entorno químico en el que se halla situado. En el mismo sentido, han tratado de evitar los errores que se cometían en el cálculo teórico del logaritmo del coeficiente de reparto cuando existían interacciones electrónicas, introdu-

ciendo términos correctivos. Janssen y colaboradores⁽⁹⁹⁾ han comparado recientemente las bases teóricas, para el cálculo de coeficientes de reparto, de las constantes f y π .

La constante π de Hansch es un parámetro de lipofilia propio del sustituyente, que indica la variación de energía libre entre un compuesto sustituido y otro sin sustituir. Su expresión es:

$$\pi_i = \lg \frac{P_i}{P_0} \quad (21)$$

donde P_i es el coeficiente de reparto del compuesto i sustituido y P_0 es el correspondiente del fármaco sin sustituir.

Como el $\lg P$, π es un valor aditivo^(94,95) y puede calcularse teóricamente:

$$\pi = \sum \pi_i \quad (22)$$

Hansch⁽⁶⁹⁾ demuestra que aunque el valor de π , da una idea exacta de la variación del factor hidrófobo de las moléculas, sin embargo la determinación de dicho coeficiente de reparto es tedioso y a menudo presenta dificultades prácticas, particularmente cuando el compuesto es poco soluble en una de las dos fases. Para la simplificación de dicho procedimiento, Boyce, Milborrow⁽¹⁰⁰⁾ y Green⁽¹⁰¹⁾ utilizan la fórmula (23) debida a Martin⁽¹⁰²⁾ en la que se relaciona coeficientes de reparto (P) con determinados valores cromatográficos (R_f):

$$P = k \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right) \quad (23)$$

siendo k una constante para el sistema.

Posteriormente, Bate-Smith y Westall⁽¹⁰³⁾ introducen el parámetro cromatográfico R_m en lugar de R_f como:

$$R_m = \lg \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right) \quad (24)$$

Dichos valores de R_m guardarían una relación lineal con los valores del coeficiente de reparto en un sistema determinado y dicha relación vendría expresada por:

$$\lg P = a R_m + b \quad (25)$$

donde a y b son dos constantes que dependen del sistema cromatográfico empleado.

El término ΔR_m , por analogía con π , se ha introducido para evaluar el efecto de un sustituyente i sobre el comportamiento de la molécula:

$$\Delta R_m = R_m(i) - R_m(H) \quad (26)$$

donde $R_m(i)$ es el parámetro cromatográfico del compuesto i -sustituido, y $R_m(H)$ el del correspondiente sin sustituir.

ΔR_m está relacionado con π , de la misma manera que R_m lo está con el $\lg P$, de esta forma se puede deducir una expresión análoga a la anterior (25) en la cual se relacionan los parámetros π y ΔR_m :

$$\pi = a \Delta R_m + b \quad (27)$$

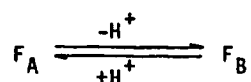
Ultimamente se han realizado diversos trabajos⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾ en los cuales se han usado los valores de R_m y ΔR_m (determinados mediante cromatografía en capa fina) como medida del carácter hidrofóbico de los compuestos, para su posterior inclusión en el estudio de la relación estructura-actividad cuantitativa.

Otros parámetros de lipofilia, tales como el de solubilidad^(47,48) o el paracoro (PA)^(47,48), son menos utilizados.

Parámetros electrónicos

Los parámetros electrónicos ponen de manifiesto las implicaciones de este tipo que conlleva el fenómeno de interacción fármaco-receptor.

El pK_a puede servir como índice de la naturaleza electrónica de la sustancia. Los compuestos orgánicos utilizados como fármacos suelen ser ácidos o bases débiles y en solución acuosa se establece el siguiente equilibrio:



donde F_A es la forma ácida del fármaco y F_B la forma básica.

$$K_A = \frac{[F_B]}{[F_A]} [H^+] \quad (28) \quad \text{y} \quad pK_A = pH + \lg \frac{[F_A]}{[F_B]} \quad (29)$$

Según los compuestos, la forma ionizada puede ser la forma -ácida (si el fármaco es una base débil, F_A es un catión y F_B es neutro) o la forma básica (si el fármaco es un ácido débil, F_B es un anión y F_A es neutro).

Los pK_a pueden medirse por colorimetría, potencimetría y espectroscopia de U.V. (108).

Hammett^(56,57) definió los parámetros electrónicos de sustituyente como

$$\sigma = 1/\rho \cdot \lg \frac{K_X}{K_H} \quad (30)$$

donde K_X es la constante de disociación del compuesto X-sustituido, K_H la correspondiente al compuesto sin sustituir y ρ la susceptibilidad de la reacción al cambio de sustituyente.

Las constantes σ fueron determinadas originariamente para disociaciones de ácidos benzoicos sustituidos en medio acuoso a 25°C. Posteriormente se calcularon numerosos parámetros adaptados a distintos conjuntos químicos, a partir de constantes de equilibrio o de velocidad, de potenciales de ionización, de frecuencias de resonancia (109-113) etc.

De acuerdo con las diferentes formas en que se puede manifestar el fenómeno electrónico atendiendo a las posiciones del sustituyente y estructura de la molécula, las constantes de Hammett son de varios tipos: σ_m , para sustituyentes en posición meta; σ_p , para sustituyentes en posición para; σ_p^- y σ_p^+ de Brown, para sustituyentes en posición para en los que existe una interacción de resonancia en el estado

de transición (nitrobenzenos, acetofenonas, anilinas y fenoles); σ^* de Taft, para sustituyentes en la serie alifática^(47, 56, 57, 110-120) y E_R de Yamamoto y Otsu⁽¹²¹⁾ para mecanismos de reacción por vía radicalica.

Con las constantes de campo, F, y de resonancia, R, de Swain y Lupton^(48, 49, 122) se intentaron desdoblar los efectos de las constantes de Hammett, las cuales se consideran como una combinación lineal de dos componentes, F y R, que parametrizan los efectos de campo-

$$\sigma = f.F + r.R \quad (31)$$

y de resonancia respectivamente.

Ultimamente para obtener información acerca de las propiedades electrónicas de las moléculas se han utilizado cálculos mecanocuánticos^(48, 123) basados en el método de los orbitales moleculares de Huckel (HMO) y en las reglas de Woodward-Hoffmann⁽¹²⁴⁾, e incluso se han empleado diferencias en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) en R.M.P.⁽⁴⁹⁾ como valoración de los efectos electrónicos en determinadas moléculas.

Parámetros estéricos

Los efectos estéricos pueden ser decisivos en la formación -

del complejo fármaco-receptor en dos aspectos: modificando la reaccionabilidad de los grupos del fármaco que interaccionen con el receptor e interaccionando físicamente con el mismo. En el primer caso, efecto-estérico intramolecular, el fenómeno está representado satisfactoriamente por varias constantes.

En los años cincuenta, Taft^(114, 125) formula con éxito una expresión que caracteriza a los efectos estéricos intramoleculares: el parámetro E_s , definido a partir de los datos de velocidad de la hidrólisis ácida de acetatos sustituidos ($X-CH_2-COOEt$)

$$E_s = \lg \frac{k_x}{k_0} \quad (32)$$

donde k_x y k_0 son las constantes de velocidad de los compuestos sustituido y sin sustituir respectivamente. A pesar de que este parámetro ha sido criticado frecuentemente, en particular en lo que concierne al estado de transición, se ha utilizado y obtenido con él buenas ecuaciones de correlación^(126,127).

Hancock, Hansch y Fujita⁽¹²⁸⁻¹³²⁾ han propuesto una constante estérica corregida E_s^C , que tiene en cuenta la hiperconjugación de los hidrógenos en α (33), donde n es el número de hidrógenos en α y

$$E_s^C = E_s - h(n-3) \quad (33)$$

h es una constante cuántica determinada por Kreevoy y Eyring. Kopel⁽¹³³⁾ ha hecho numerosas sugerencias para corregir los efectos de los átomos de carbono en α

Charton⁽¹³⁴⁾ y Hansch⁽¹³⁵⁾ han demostrado que los valores de

de E_s están relacionados con los radios de Van der Waals de los sustituyentes (34). Charton propuso la ecuación que se relaciona a continuación:

$$E_s = -1,839 r_{\text{vmedio}} + 3,484 \quad (34)$$

$n=6 \qquad r=0,996$

En esta ecuación se liga a E_s con un radio medio y es válida para seis sustituyentes simétricos (H , CH_3 , CCl_3 , CBr_3 y CMe_3) en los que se conoce E_s y se puede calcular el radio medio.

Fujita, Takazama y Makajima⁽¹²⁸⁾ han propuesto otra aproximación para el cálculo de E_s . Suponen que éste puede descomponerse en una combinación lineal de fragmentos en una nueva constante, E_{sc}^C , que no debe confundirse con la constante de Hancock:

$$E_{sc}^C XYZ = a. E_X + b. E_Y + c. E_Z \quad (35)$$

Aunque el parámetro E_s ha sido utilizado para reacciones en fase homogénea en las que los efectos de los sustituyentes son esencialmente intramoleculares, este parámetro ha sido también útil en sistemas bioquímicos en los que intervienen fuerzas intermoleculares. Pero el efecto estérico intermolecular del sustituyente, es decir, su influencia en la interacción fármaco-receptor no parece haber encontrado una representación adecuada. A menudo se soslaya este problema correlacionando series estéricamente homogéneas.

Otro parámetro estérico que se ha venido introduciendo en las ecuaciones de correlación es la refractividad molecular MR.

Para líquidos, la refractividad molecular^(48,49,135,136a) puede calcularse por la expresión de Lorentz-Lorentz:

$$MR = p.m.(n^2-1)/d.(n^2+2) \quad (\text{cc/mol}) \quad (36)$$

donde p.m. es el peso molecular, n el índice de refracción (normalmente a 20°C., línea D del sodio) y d la densidad a 20°C.

MR contiene una contribución electrónica; es directamente proporcional a la polarizabilidad. Por tanto, su utilización en el análisis debe realizarse con cuidado, si bien el término electrónico que se introduce habitualmente es la constante de Hammett, que parametriza por ser una constante del sustituyente los efectos de polarización.

Para sólidos, se puede calcular a partir de las constantes de átomo-grupo-estructura de Vogel y de los valores de enlace de Vogel^(135,136). Sin embargo, las diferencias entre los valores alifáticos y aromáticos pueden llegar a ser importantes (del orden del 10%); por este motivo, para sustituyentes que contienen una insaturación o tienen un par electrónico que puede interaccionar con el anillo bencénico, para los que Vogel no suministra valores especiales, se suelen utilizar datos de Ingold⁽¹³⁷⁾. Normalmente se desprecia la variación leve (aproximadamente del 1%) entre el valor R_C (línea roja) suministrado por Ingold y el R_D (línea amarilla) suministrado por Vogel.

Otro parámetro estérico utilizado para introducir en las ecuaciones de correlación es el volumen de Van der Waals, V_W ^(135,138); cuya aditividad permite calcularlo a partir de las contribuciones fragmentarias suministradas por Bondi⁽¹³⁹⁾.

Recientemente, Verloop y cols⁽¹⁴⁰⁾ han introducido cinco pa-

rámetros estéricos, calculados a partir de ángulos y distancias de enlace estandar. El primero de ellos es L , que mide la longitud del sustituyente; perpendiculares al eje de enlace se miden cuatro parámetros de anchura; B_1-B_4 . B_1 es la mínima anchura, B_2 , B_3 y B_4 , son distancias medidas perpendicularmente entre sí y ordenadas en forma creciente.

II.2.1.2.2. Limitaciones del modelo

El establecimiento de correlaciones entre las propiedades físico-químicas y la actividad biológica de los fármacos tiene dos límites fundamentales:

a) Todos los fármacos afectados por la correlación deben provocar el mismo tipo de respuesta farmacológica principal. Es decir, la actividad biológica debe estar determinada por un fenómeno biológico único, medible y bien delimitado.

b) Todos los fármacos deben pertenecer a una misma serie química homogénea; sus estructuras han de estar estrechamente emparentadas (por ejemplo, deben diferenciarse sólo en la naturaleza y la posición de los sustituyentes en el esqueleto común).

II.2.1.2.3. Variables indicador

Ocurre con cierta frecuencia que al hacer el estudio de la relación estructura-actividad aparecen compuestos que presentan ciertas diferencias estructurales de difícil parametrización con los inicialmente proyectados para el análisis. Estas diferencias pueden cuantificarse mediante la utilización de las llamadas variables indicador o "parámetros fantasma" que indican la presencia o ausencia de dicha diferencia. A estas variables se les asignan arbitrariamente los valores 1 y 0 ó valores tales que su media sea cero⁽¹⁴¹⁾ (por ejemplo +1, 0 y -1), indicándonos el análisis de regresión la importancia de la diferencia estructural.

Gráficamente una variable indicador es una constante que ajusta dos o más rectas paralelas hasta hacerlas superponibles.

Cuando se introduce una variable indicador en el análisis QSAR de una serie de compuestos, es aconsejable realizar dicho análisis para cualquier subserie en la que no sea necesario introducir dicha variable indicador. En ningún caso puede usarse para un solo compuesto, ya que esto equivaldría a su supresión de la ecuación; en el caso de dos compuestos esto aún sería cuestionable. Existen en la bibliografía^(48, 49, 142) diversos trabajos en los cuales se recoge el uso de dichas variables indicador, siendo la culminación de dicha técnica, el método de Free-Wilson.

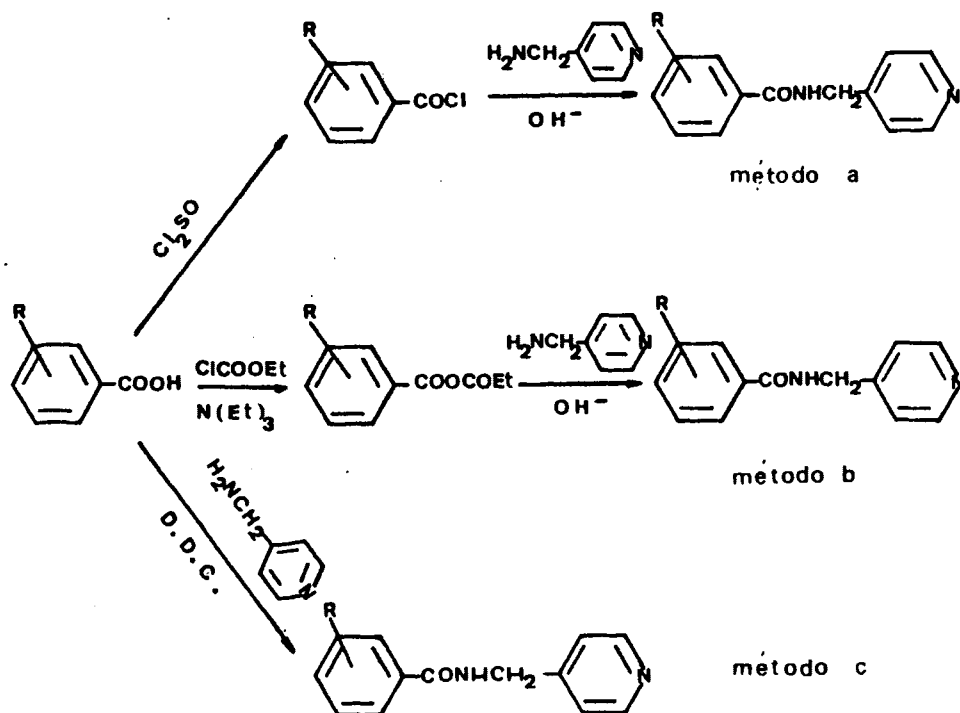
III. RESULTADOS Y DISCUSION

III.1. PARTE QUIMICA

III.1.1. SINTESIS DE N-(4-PIRIDILMETIL)-BENZAMIDAS Y DE LOS N-OXIDOS CORRESPONDIENTES

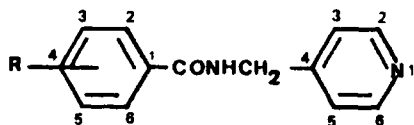
Para la iniciación de este trabajo se han obtenido, utilizando métodos convencionales, diversas N-(4-piridilmetil)-benzamidias sustituidas en el anillo bencénico según el Esquema VIII.

Esquema VIII



En la Tabla II, se recogen las características de las amidas sintetizadas, así como las referencias de las que se han encontrado an tecedentes en la literatura.

Tabla II. N-(4-piridilmetil)-benzamidás



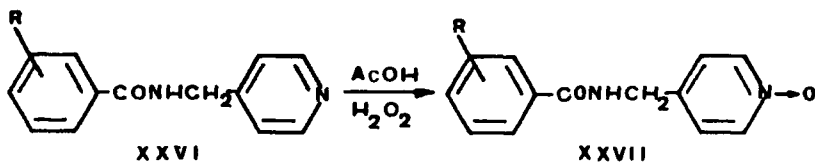
Compuesto	R	método de obtención	disolvente cristalización	P.f.°C	Rto. %	Ref.
1	H	b	etanol-agua	114-116	60	10
2	4-CH ₃	b	agua	130-131	70	9
3	3-CH ₃	b	DMF-agua	104-105	65	-
4	2-CH ₃	b	agua	146-148	50	9
5	4-tC ₄ H ₉	b	benceno	127-130	90	-
6	4-OCH ₃	b	agua	138-140	65	9
7	4-SCH ₃	b	etanol-agua	150-152	70	-
8	4-OH	b	DMF-agua	>260	40	9
9	4-NO ₂	a	etanol-agua	198-200	66	-
10	4-NH ₂	*	DMF-agua	260-262	86	9
11	4-N(CH ₃) ₂	b	DMF-agua	206-207	61	-
12	4-NHCOCH ₃	b	agua	233-235	67	-
13	4-SO ₂ NH ₂	b	agua	235-237	65	-
14	4-C ₆ H ₅	b	metanol-agua	193-194	69	-
15	4-Cl	b	DMF-agua	133-134	64	9

Tabla II. (Cont.)

Compuesto	R	método de obtención	disolvente cristalización	P.f. °C	Rto. %	Ref
16	3-Cl	b	etanol-agua	88- 90	53	-
17	2-Cl	b	etanol-agua	98- 99	50	8
18	3,5-Cl ₂	b	DMF-agua	144-146	58	-
19	4-F	a	AcOEt-E.p.	88- 90	30	9
20	4-CF ₃	c	metanol	167-169	94	8
21	4-NHSO ₂ C ₆ H ₅	b	AcOEt	180-181	42	-

* Por hidrogenación catalítica de la N-(4-piridilmetil)-4-nitrobenza -
mida

Por tratamiento de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias (XXVI)-con agua oxigenada en medio acético⁽¹¹⁾, se han preparado los N-óxidos correspondientes (XXVII), de los que no se han encontrado antecedentes bibliográficos, cuyas características físico-químicas se describen en la parte experimental de esta memoria.

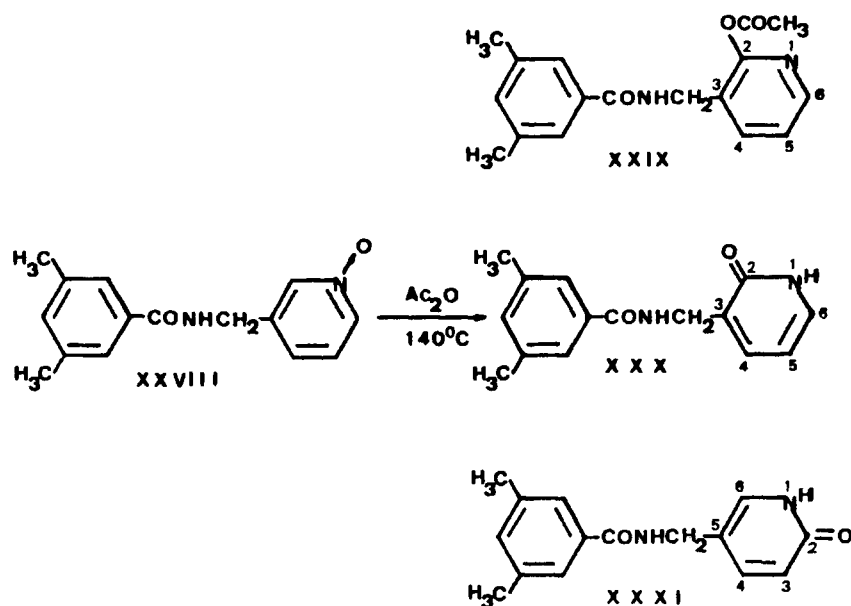


III.1.2. REACCIONES DE LOS N-OXIDOS DE LAS N-PIRIDILMETIL-3,5-DIMETILBENZAMIDAS CON ANHIDRIDO ACETICO

III.1.2.1. Reacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

Por calefacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida (XXVIII) con anhídrido acético y cromatografía en columna sobre gel de sílice del producto de reacción, utilizando como eluyente benceno-etanol 9:1, se obtienen tres fracciones características (CCF en el mismo disolvente) (Esquema IX)

Esquema IX

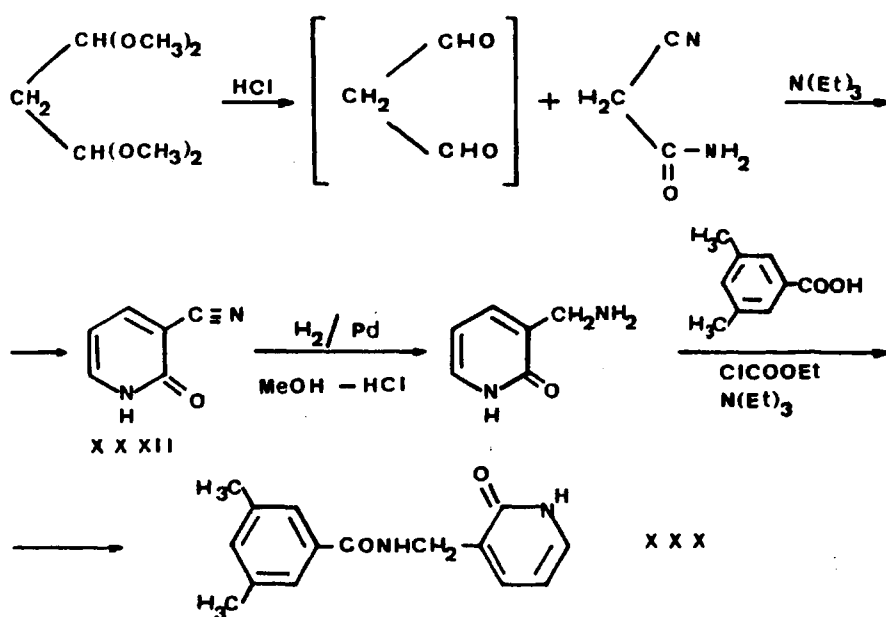


De la primera fracción se aísla la 2-acetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-piridina (XXIX), $R_f = 0,42$. Su espectro IR presenta bandas a 3160 y 1660 cm^{-1} , características de NH y C=O amídico, así como a 1685 y 1270 cm^{-1} correspondientes a un grupo éster. El espectro de RMN registrado en d-acetona, muestra un singlete a δ ppm 2,20 del metilo del acetoxilo, a 2,30 un singlete correspondiente a los dos metilos aromáticos, a 4,60 un singlete del metileno, a 6,20 un triplete que integra un hidrógeno asignable al protón H_5 de la piridina, a 7,10 un singlete del protón en para del fenilo, a 7,20 un singlete de los dos hidrógenos en orto del fenilo y a 7,30 un multiplete de los protones H_4 y H_6 piridínicos.

De la siguiente fracción se aísla la 3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona (XXX), $R_f = 0,28$. El espectro IR muestra entre otras, las bandas a 3270 y 1630 cm^{-1} de NH y tensión de C=O amídico, la banda ancha entre $3000-2500\text{ cm}^{-1}$ característica de las α -piridonas, al igual que la banda del grupo carbonilo hacia 1650 cm^{-1} . En el espectro de RMN realizado en d-acetona, aparece un singlete a δ ppm 2,30 de los dos grupos metilos aromáticos, a 4,30 un singlete del grupo metilénico, a 6,20 un triplete que integra el hidrógeno H_5 de la piridona, a 7,10 un singlete del protón en para del fenilo, a 7,40 un multiplete de los hidrógenos H_4 y H_6 de la piridona y a 7,50 un singlete de los dos protones en orto del fenilo.

Para confirmar la estructura XXX, se realizó su síntesis inequívoca (Esquema X), aplicando el método de Protopopova⁽¹⁴³⁾ para la obtención de la 3-ciano-2-piridona (XXXII), que por hidrogenación cata-

Esquema X



lítica y posterior reacción con el ácido 3,5-dimetilbenzoico en presencia de cloroformiato de etilo y trietilamina, se obtiene un producto, cuyos análisis y datos espectroscópicos coinciden con los de XXX, obtenido a partir de XXVIII.

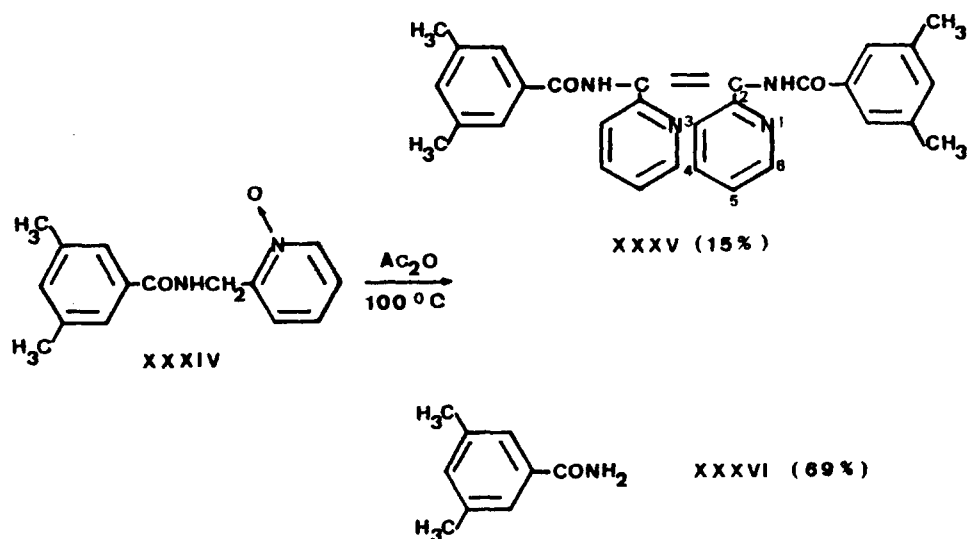
De la tercera fracción se aísla la 5-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona (XXXI), $R_f = 0,14$. Su espectro IR presenta a 3380 y 1650 cm^{-1} las bandas de NH y C=O amfídicos, así como la banda ancha a -

3200-2500 cm^{-1} característica de α -piridonas, al igual que la banda - del grupo carbonilo hacia 1680 cm^{-1} . El espectro de RMN registrado en d-acetona, muestra a δ ppm 2,40 un singlete de los dos grupos metilos-aromáticos, a 4,30 un multiplete de los protones metilénicos, a 6,30 - un doblete del protón H_3 de la piridona, a 7,10 un singlete del hidrógeno en para del fenilo y a 7,50 un multiplete correspondiente a los - dos protones en orto del fenilo y a los protones H_4 y H_6 de la piridona.

Dichos resultados experimentales son paralelos a los recogidos en la literatura⁽¹⁹⁾ para las reacciones de N-óxidos de piridina - sustituidos en la posición 3, cuyo mecanismo general transcurriría a - través de una transposición intermolecular mediante el ataque nucleófi- lo del anión acetato a los carbonos en α del ión N-acetoxipiridinio - (XXIII) con la subsiguiente 1,2-eliminación de ácido acético y la for- mación de XXIX, XXX y XXXI . (Esquema XI)

III.1.2.2. Reacción del N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

En la calefacción del N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida (XXXIV) con anhídrido acético se obtiene un aceite oscuro que por dilución con acetato de etilo, precipita un sólido con un 15% de rendimiento, que se identifica como la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoyl)-1,2-di-(2-piridil)-vinilendiamina (XXXV). El espectro de masas -

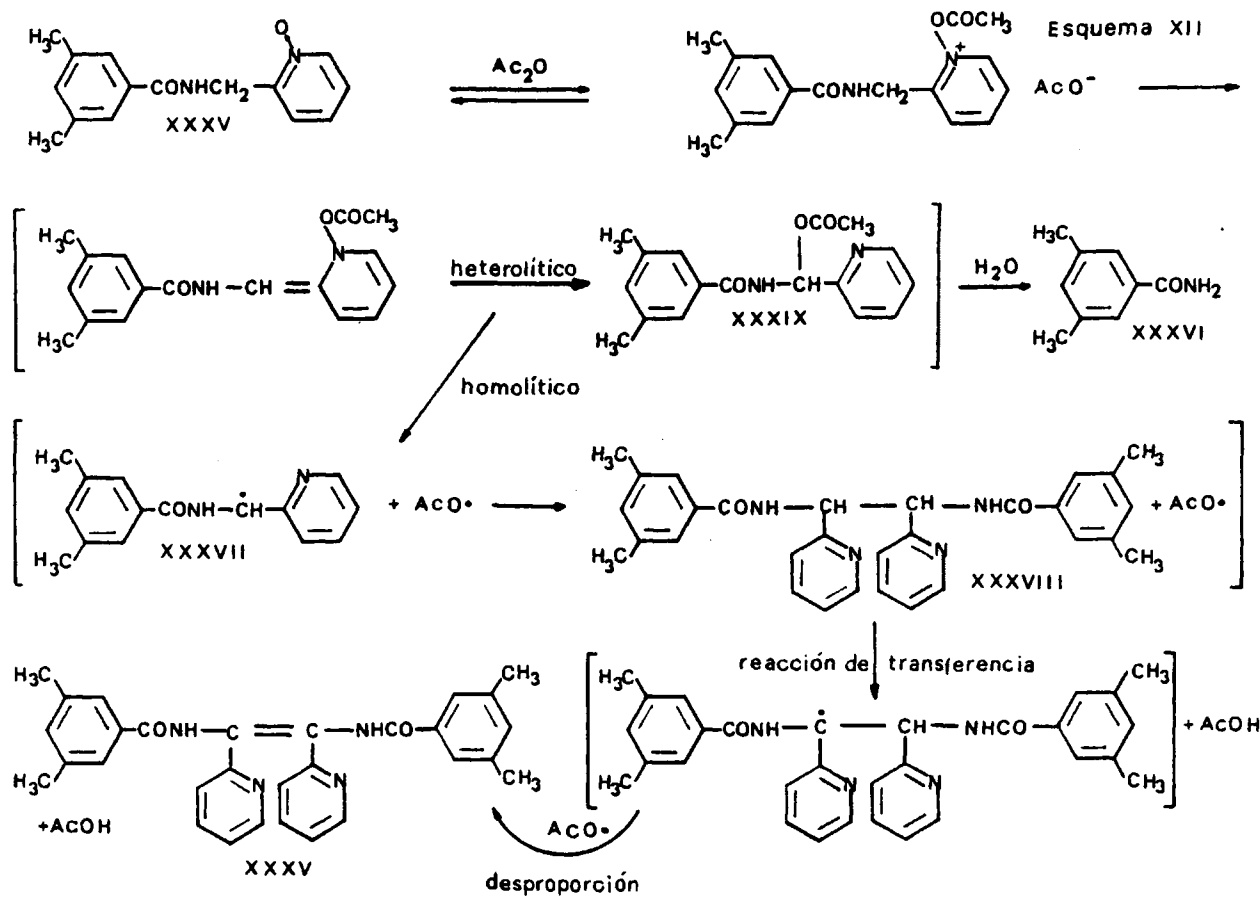


muestra el ión molecular a m/e 476. Su espectro IR presenta, entre -
otras, bandas a 3000 y 1650 cm⁻¹, características de NH y C=O amídico.
El espectro de RMN (Cl₃CD) muestra a δ ppm 2,20 un singlete correspon-
diente a los cuatro metilos aromáticos, a 6,90 un multiplete que inte-

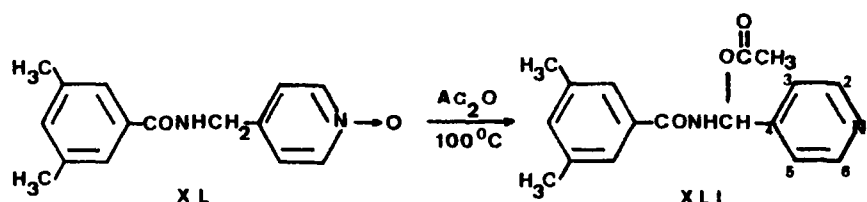
gra seis hidrógenos, debido a el hidrógeno en para de los dos fenilos- y a los protones H_3 y H_5 de los dos anillos de piridina, a 7,50 un multiplete que integra ocho hidrógenos de los protones en orto de los dos fenilos, de los hidrógenos H_4 piridínicos y de los dos NH y a 8,85 un- multiplete de los protones H_6 de los dos anillos de piridina.

La disolución del acetato de etilo se cromatograffa en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente benceno-etanol 95:5 , aislándose un producto que se identifica como la 3,5-dimetilbenzamida- (XXXVI), con un 69% de rendimiento.

El hecho de que se obtenga la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil) - 1,2-di-(2-piridil)-vinilendiamina (XXXV), así como la 3,5-dimetilbenzamida (XXXVI), parece indicar que dicha reacción transcurrirá a través- de dos procesos competitivos (Esquema XII). Un proceso homolítico mino- ritario en el que se producirían radicales libres (XXXVII), en cuya co ligación se formaría el dímero (XXXVIII) que posteriormente mediante- una reacción de transferencia seguida de desproporción radicalica da - ría lugar a la formación de XXXV y un proceso heterolítico mayoritario en el cual por una transposición intramolecular vfa un "par iónico" se formaría XXXIX como producto principal no aislable en forma pura, que- por cromatograffa en columna se hidrolizaría a la 3,5-dimetilbenzami - da.



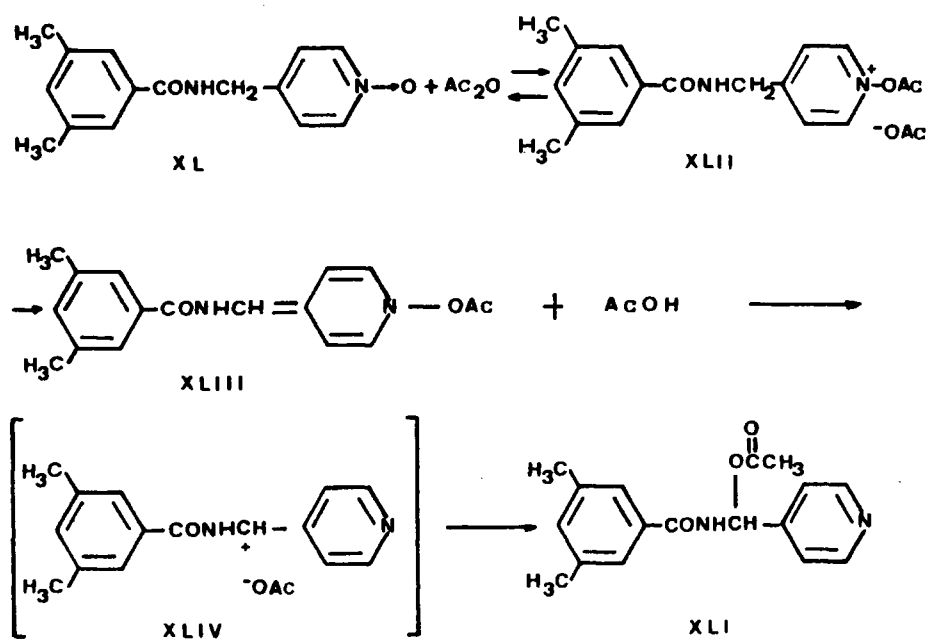
Por calefacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida (XL) con anhídrido acético a 100°C, se aísla la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLI).



El espectro IR presenta entre otras las bandas a 3280 y 165 cm^{-1} características de NH y C=O amídico, así como a 1730 y 1230 de un grupo éster. El espectro de RMN, registrado en deuteriocloroformo muestra un singlete a δ ppm 2,10 del metilo del acetoxilo, a 2,25 un singlete de los dos metilos aromáticos, a 6,95 un singlete correspondiente al protón metínico, entre 7,00 y 7,30 un multiplete debido a los tres hidrógenos fenílicos y a los protones H_3 y H_5 de la piridina, a 8,40 un doblete de los protones H_2 y H_6 del sistema AA'BB' de la piridina. Su espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 298 (M^+), así como fragmentos a m/e 239 ($\text{M}^+ - \text{OCOCH}_3$), 133 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{O}^+$) y 105 (C_8H_9^+).

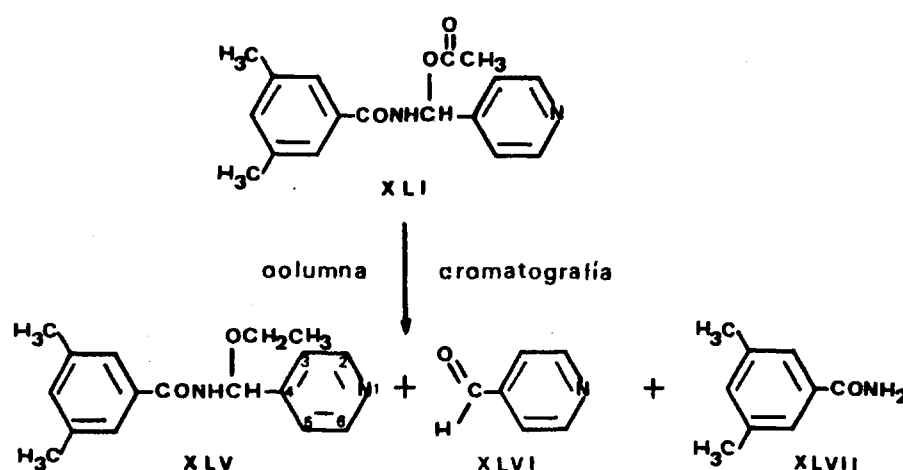
La formación de XLI sigue el esquema generalmente aceptado - en la literatura para la reacción de los N-óxidos de piridina 4-sustituidos con anhídrido acético tal y como se indica en la página (12) de esta memoria. Así el paso inicial consistiría en la acetilación de la función N-óxido para formar la sal de N-acetoxipicolinio (XLII), la cual por emigración de un protón daría lugar a la "anhidrobase" (XLIII) que por transposición intramolecular vía un par iónico (XLIV) conduciría a XLI (Esquema XIII).

Esquema XIII



En la cromatografía en capa fina de la N-[α -acetoxi]-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLI) utilizando como eluyente benceno-etanol 9:1, se observaban tres manchas de intensidad semejante de R_f - 0,28, 0,18 y 0,14 respectivamente. Para el aislamiento e identificación de dichos productos se recurrió a la cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando el mismo eluyente que para capa fina, - aislándose tres fracciones sucesivas (CCF) (Esquema XIV), de las que - únicamente la primera se corresponde con el producto de R_f 0,28.

Esquema XIV

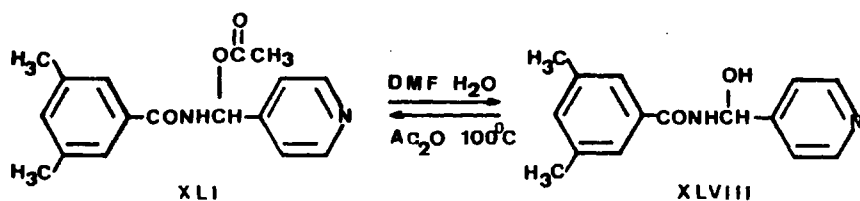


En la primera fracción se identifica la N-[α -etoxi]-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLV) de R_f 0,28. Su espectro IR presenta bandas a 3260 y 1650 cm^{-1} de NH y C=O amídico, así como a 1100 cm^{-1} de un grupo éter. El espectro de RMN, registrado en deuteriocloroformo,

muestra a δ ppm 1,30 un triplete y a 3,80 un multiplete con apariencia de cuádruplete correspondientes ambas señales al grupo etilo, a 2,30 - un singlete de los dos metilos aromáticos, a 6,60 un singlete del protón metínico, a 7,20 un singlete del hidrógeno en para del fenilo, a - 7,45 un singlete de los dos protones en orto del fenilo, a 7,55 un doblete de los hidrógenos H_3 y H_5 de la piridina y a 8,60 un doblete de los protones H_2 y H_6 piridínicos. El espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 284 (M^+), así como fragmentos a m/e 255 ($M^+ - C_2H_5$), 240 ($M^+ - C_2H_4O$), 133 ($C_8H_9O^+$) y 105 ($C_8H_9^+$).

La segunda fracción está constituida por una mezcla de aldehído isonicotínico (XLVI) (CCF con testigo) y de trazas de XLV, mezclada con la 3,5-dimetilbenzamida (XLVII) ($R_f = 0,21$), aislada de la tercera fracción.

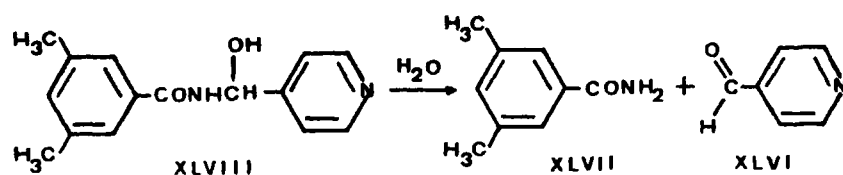
En la hidrólisis parcial de la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLI) con mezclas de N,N'-dimetilformamida y agua, se aísla la N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLVIII) por cuyo R_f 0,14 se identifica con la correspondiente mancha



de la cromatografía en capa fina de XLI. Su espectro IR presenta las bandas a 3240 y 1640 cm^{-1} de NH y C=O amídico, además de una banda ancha entre 3200 y 2700 cm^{-1} , así como a 1330 y 1050 cm^{-1} debidas a un grupo hidroxilo. Su espectro de RMN, registrado en ácido trifluoroacético, muestra cuatro singletes a δ ppm 2,40, 7,05, 7,30 y 7,40 correspondientes respectivamente a los dos metilos aromáticos, al protón metínico, al hidrógeno en para y a los dos protones en orto del fenilo. Los hidrógenos del sistema AA'BB' de la piridina aparecen como un doblete a 8,45 los protones H_3 y H_5 y como otro doblete a 8,90 los H_2 y H_6 . El espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 256 (M^+), así como fragmentos a m/e 149 ($C_9H_{11}NO^+$), 133 ($C_9H_9O^+$), 107 ($C_6H_5NO^+$) y 105 ($C_8H_9^+$).

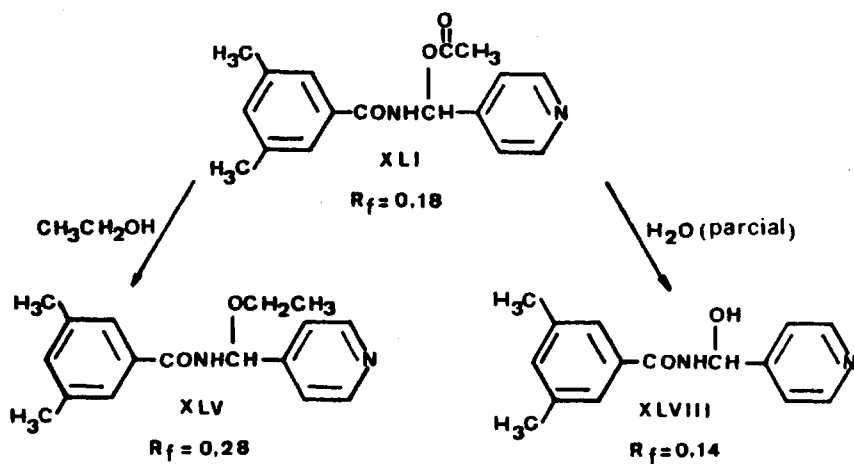
Para confirmar la relación estructural existente entre XLI y XLVIII se procedió a la acetilación de XLVIII con anhídrido acético a 100°C , obteniéndose XLI con rendimiento prácticamente cuantitativo.

La hidrólisis de la N-[(α -hidroxí)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLVIII) conduce a la formación de 3,5-dimetilbenzamida (XLVII) ($R_f = 0,21$) y del aldehído isonicotínico (XLVI) cuya identifica



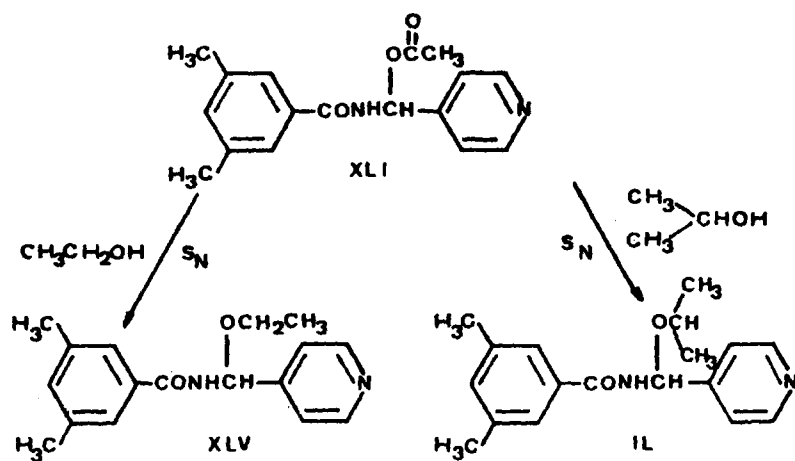
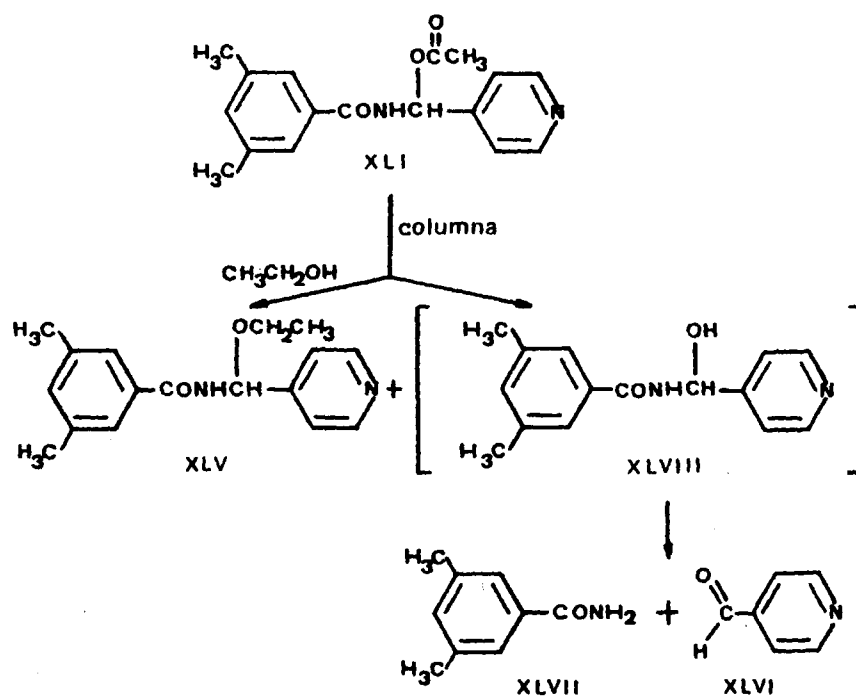
ción se realizó mediante la preparación del picrato y la fenilhidrazona.

Estos resultados experimentales indican claramente que a partir de la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLI) de R_f 0,18, se forma en la placa de cromatografía por alcoholisis del grupo acetoxilo la N-[(α -etoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLV) de R_f 0,28 y mediante una reacción de hidrólisis parcial la N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLVIII) de R_f 0,14.



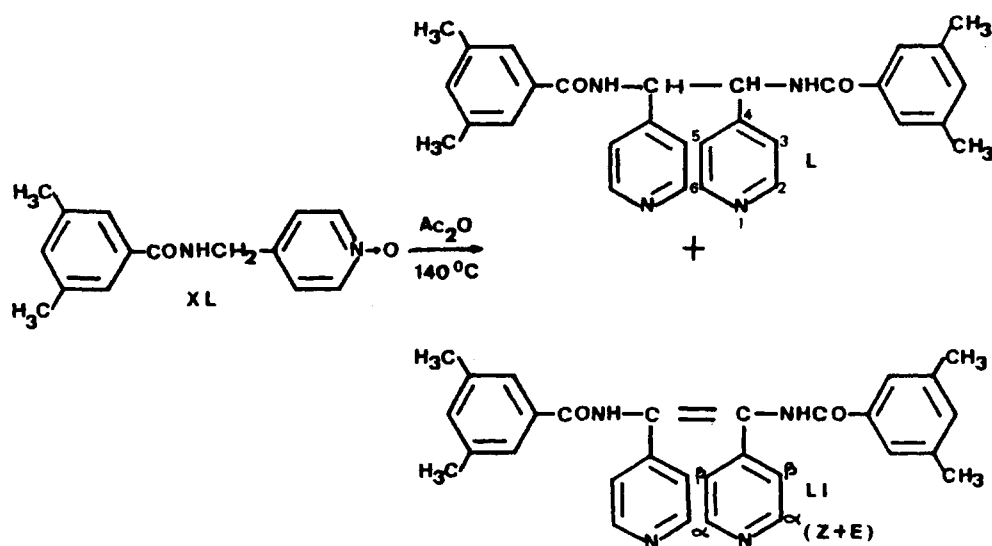
Sin embargo, se observa una evolución distinta cuando XLI se cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el mismo eluyente que en capa fina, ya que no se aísla nada de XLVIII, aunque sí sus productos de hidrólisis XLVI y XLVII.

Para estudiar la generalidad de la alcoholisis de XLI, se trató a ebullición con etanol y alcohol isopropílico, obteniéndose XLV y IL respectivamente.



b) Reacción a 140°C

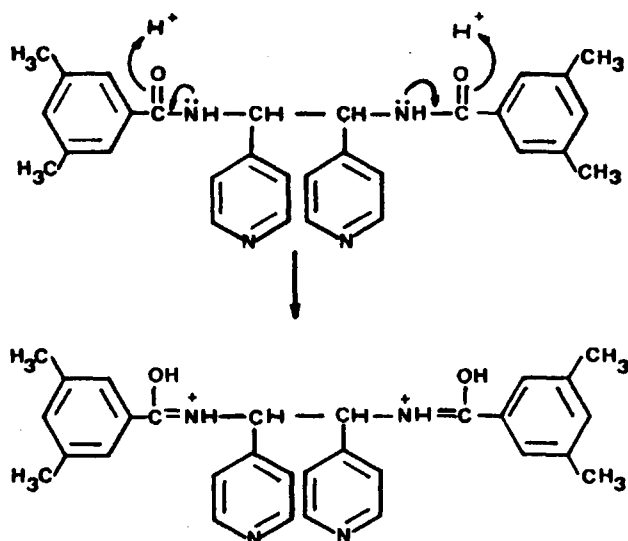
Por calefacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida (XL) con anhídrido acético a 140°C, se obtienen dos productos con distinto rendimiento; la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina (L) y la mezcla de los dos isómeros Z y E de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina - (LI).



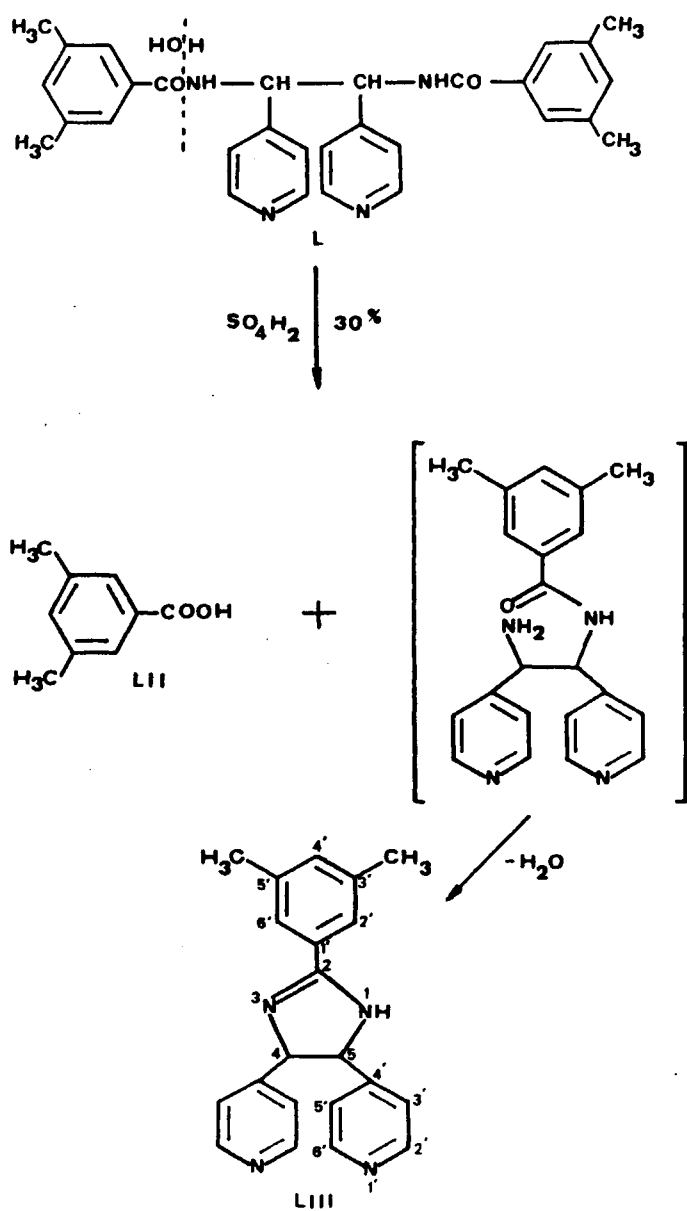
La estructura L se determinó por sus datos espectroscópicos y productos de hidrólisis. El espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 478. Su espectro IR presenta bandas a 3300 y 1630 cm⁻¹ de NH y C=O amídico. El espectro de RMN, registrado en ácido trifluoroacético muestra a δ ppm 2,30 un singlete correspondiente a los cuatro metilos-

aromáticos, a 6,80 un singlete de los dos grupos metínicos, a 7,20 un singlete de los protones en orto y a 7,35 otro singlete del protón en para de los dos fenilos. Los hidrógenos de los dos anillos piridínicos aparecen como un doblete a 8,60 los protones H_3 y H_5 y como otro doblete a 8,60 los H_2 y H_6 en un sistema AA'BB' característico de piridinas - 4-sustituidas. La aparición de los protones metínicos a campos tan bajos -6,80 ppm- podría justificarse teniendo en cuenta la protonación por parte del disolvente de los grupos carbonilo según el Esquema XV.

Esquema XV



En la hidrólisis de L con ácido sulfúrico al 30%, se aísla - el ácido 3,5-dimetilbenzoico (LII) y la 2-(3',5'-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-imidazolina-2 (LIII), cuyo espectro IR presenta bandas a-



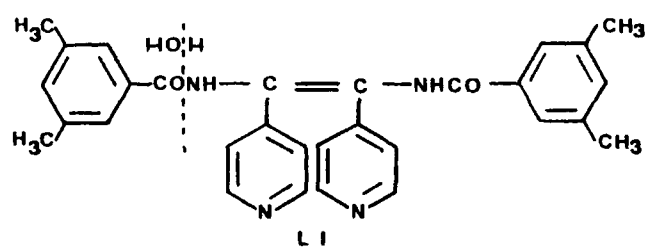
3200 cm^{-1} de vibración de tensión NH y a 1600, 1570 y 1500 cm^{-1} de enlaces C=C y C=N. El espectro de RMN registrado en dimetilsulfóxido muestra a δ ppm 2,30 un singlete de los dos metilos aromáticos, a 4,70 un singlete de los protones H_4 y H_5 de la imidazolina, entre 7,00 y 7,25 un multiplete que integra cinco hidrógenos debidos al protón en para del fenilo y a los protones H_3 y H_5 de los dos anillos de piridina, a 7,50 un singlete de los dos protones en orto del fenilo y 8,40 un doblete que integra cuatro hidrógenos debidos a los protones H_2 y H_6 de los dos anillos de piridina. El espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 328.

La estructura LI presenta en IR bandas a 3200 y 1650 cm^{-1} de NH y C=O amídico. Su espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 476, lo cual nos indica que se trata de una estructura semejante a L, en la cual se ha producido la pérdida de dos hidrógenos, que por la ausencia de los protones metílicos en RMN nos llevó a suponer que se podía tratar de una mezcla de los isómeros Z y E de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina, estructura que quedó confirmada en base a las demás señales en RMN y a los productos de hidrólisis e hidrogenación.

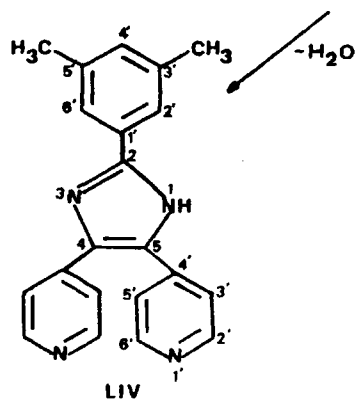
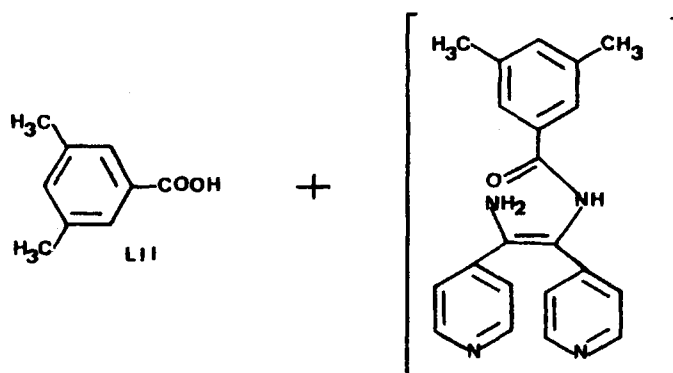
Su espectro de RMN registrado en deuterocloroformo, muestra a δ ppm 2,39 un singlete que integra doce hidrógenos asignable a los cuatro metilos aromáticos, a 7,18 y 7,45 dos dobletes correspondientes a cuatro hidrógenos de la posición β de la piridina en la mezcla de los compuestos Z y E, a 7,28 un singlete del hidrógeno en para de los dos fenilos, a 7,55 y 7,63 dos singletes que integran cada uno de ellos dos hidrógenos correspondientes a los protones en orto de los

dos fenilos, a 8,46 y 8,59 dos dobletes correspondientes a cuatro hidrógenos de la posición α de la piridina en la mezcla de los compuestos Z y E.

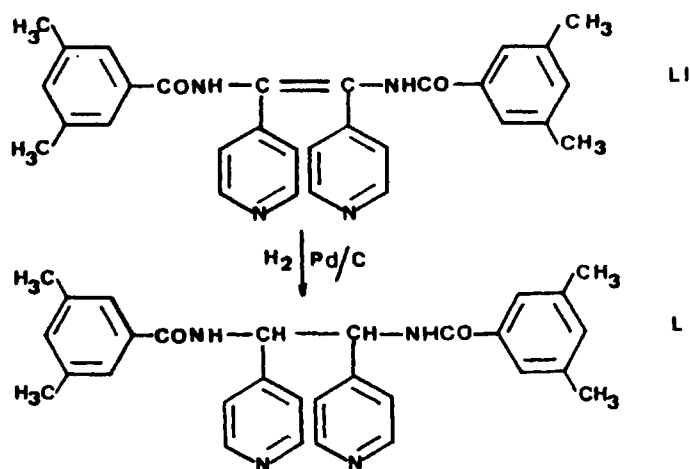
En su hidrólisis en condiciones análogas a las de L, se aisla ácido 3,5-dimetilbenzoico (LII) y 2-(3',5'-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-imidazol (LIV), cuyo espectro IR presenta una banda ancha a $3200-2500\text{ cm}^{-1}$ de NH y a 1600 cm^{-1} de C=C y C=N. El espectro de RMN registrado en dimetilsulfóxido, muestra a δ ppm 2,30 un singlete de los dos metilos aromáticos, a 6,95 un singlete del hidrógeno contiguo al nitrógeno del imidazol, entre 7,25 y 7,35 un multiplete que integra cinco hidrógenos correspondiente al hidrógeno en para del fenilo y a los protones H_3 y H_5 de los dos anillos de piridina, a 7,60 un singlete asignable a los dos hidrógenos en orto del fenilo y 8,40 un doblete que integra cuatro hidrógenos de los protones H_2 y H_6 de los dos anillos de piridina. El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 326 (100).



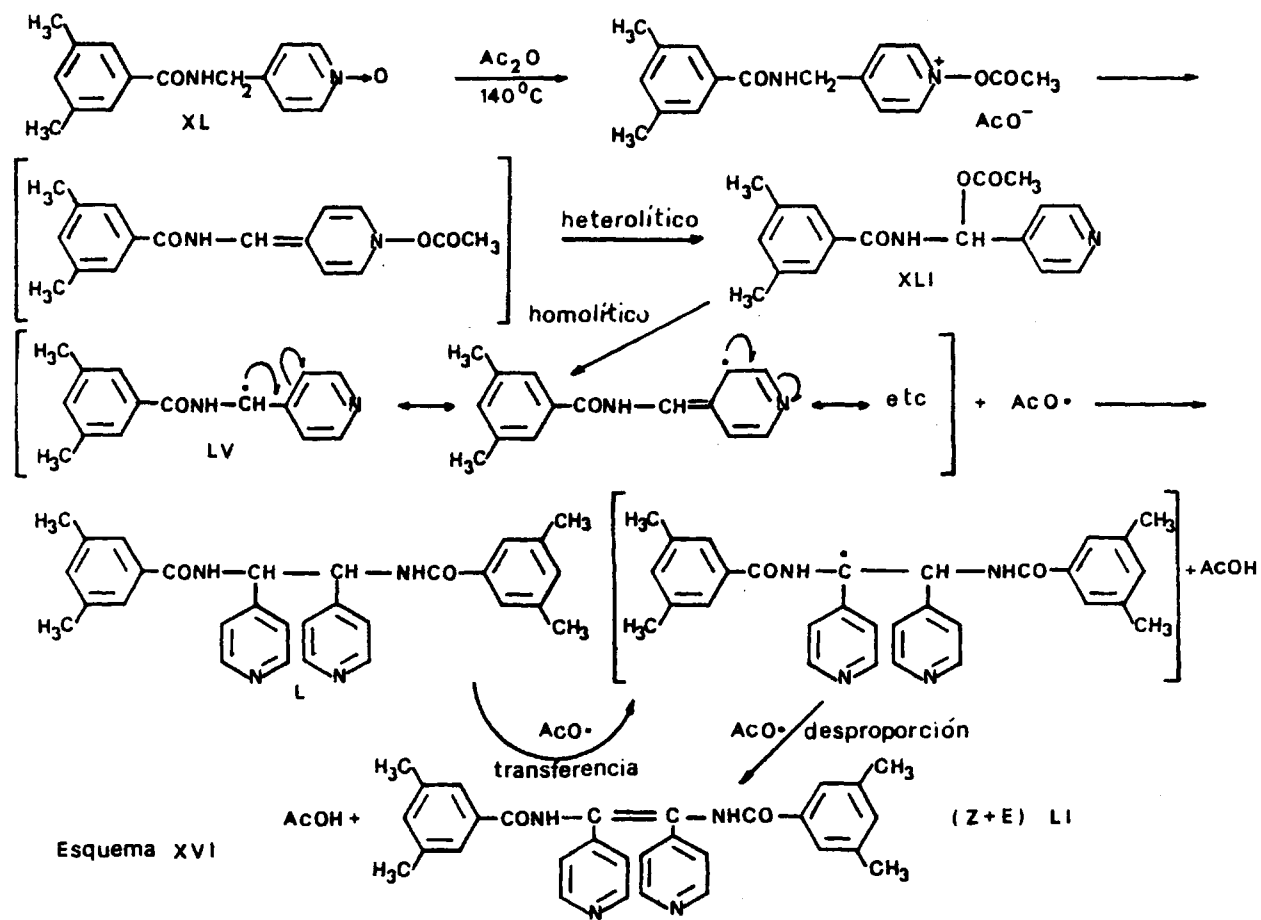
SO_4H_2 30%



Para confirmar la relación estructural existente entre los compuestos L y LI se procedió a la hidrogenación de este último a presión atmosférica y en presencia de Pd/C al 10%, obteniéndose L con rendimiento prácticamente cuantitativo.

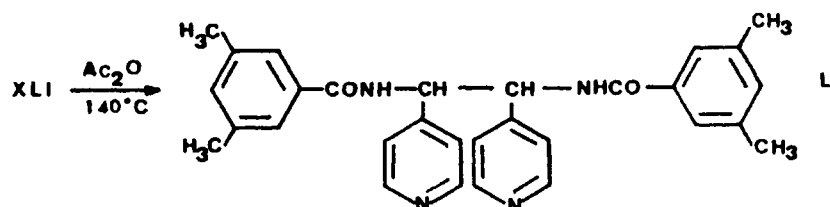


El hecho de que en la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida (XL) con anhídrido acético a 140°C se obtengan L y LI y no se aisle la N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (XLI), obtenida como único producto cuando la reacción se realiza a 100°C, parece indicar que el aumento de la temperatura favorece el proceso de ruptura homolítico frente al heterolítico (Esquema XVI) dando lugar así a la formación de un radical de naturaleza resonante (LV) que por coligación podría justificar la formación de L (dímero aislado en esta reacción y que confirma su postulación como in



termedio en el tratamiento del N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético), el cual mediante una reacción - de transferencia seguida de desproporción radicalica daría LI.

Para justificar que XLI es uno de los intermedios en la formación de L, sometimos al primero a las condiciones generales de reacción, obteniéndose el segundo sin modificación en el rendimiento.



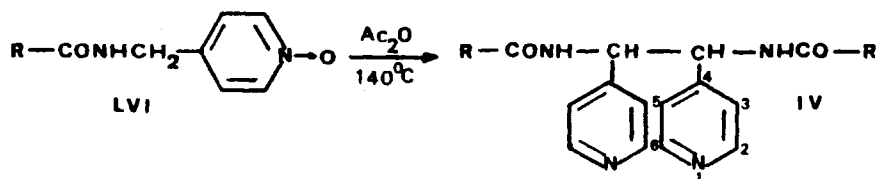
El hecho de que cuando la reacción se realiza en presencia - de generadores de radicales (peróxido de benzoilo) o de inhibidores - (hidroquinona), tampoco exista modificación aparente en el rendimiento de L y LI, parece indicar que dicha reacción transcurre por un mecanismo de radicales enjaulados, lo que, por otra parte, confirma los trabajos de Oae y Traynelis^(35, 37, 38) para casos análogos, como se indicó en la página 19.

Finalmente cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones fotoquímicas se forma L con rendimiento mayor que en condiciones térmicas, lo que aboga aún más en la existencia de un proceso homolítico.

III.1.3 SINTESIS DE N,N'-DIACIL-1,2-DI-(4-PIRIDIL)-ETILENDIAMINAS

El screening ciego de los compuestos obtenidos por tratamiento de los N-óxidos de las N-piridilmetil-3,5-dimetilbenzamidas con anhídrido acético, reveló que la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina (L), presentaba una intensa acción como analgésico menor, superior a la del dextropropoxifeno (analgésico morfínico-considerado como patrón), tanto por vía intraperitoneal como oral. Este resultado nos indujo a extender la síntesis a otras N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas, a fin de profundizar en el estudio de la relación estructura-actividad, así como conocer la generalidad de la reacción de dimerización radicalica.

Por tratamiento de los N-óxidos de las N-(4-piridilmetil)-amidas (LVI) con anhídrido acético a 140°C, se han obtenido las N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas (IV) según el esquema general



En la Tabla III, se indica el significado de R, así como alguna de las características de las N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas sintetizadas. Los puntos de fusión de todos los compuestos

son superiores a 290°C por lo que no se han incluido en dicha Tabla.

Tabla III. N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas

Compuesto	R	disolvente cristalización	Rto. %
1	CH ₃	DMF	20
2	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ -CH	etanol	43
3	C ₆ H ₅ CH ₂	DMF	22
4	C ₆ H ₅	DMF	26
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	DMF	44
6	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	DMF-agua	41
7	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	DMF	39
8	4-tC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄	DMF	70
9	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	DMF-agua	44
10	4-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	DMF-metanol	64
11	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	DMF-agua	54
12	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	DMF	40
13	4-Cl-C ₆ H ₄	DMF	39
14	3-Cl-C ₆ H ₄	DMF-agua	37
15	2-Cl-C ₆ H ₄	DMF	39
16	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	DMF	38
17	4-F-C ₆ H ₄	DMF-metanol	33
18	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	DMF	38

III.2. RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

III.2.1. ESTUDIO DE LA RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LAS N-(4-PIRIDILMETIL)-BENZAMIDAS PARA SUSTITUIDAS

III.2.1.1. Expresión de la toxicidad y actividad biológica

La determinación de la toxicidad y actividad biológica puede realizarse fijando la dosis suministrada de fármaco (equidosis) y midiendo la variación cuantitativa de la respuesta farmacológica o bien valorando la cantidad de compuesto que provoca una respuesta estandarizada (equirespuesta).

Como factor de equirespuesta para la toxicidad se ha utilizado la Dosis Letal Cincuenta, DL_{50} , determinada en una población de ratones de raza ICR-Swiss, mediante el método de Litchfield-Wilcoxon (144) administrándose los productos en forma de hidrocloreuro.

Para el estudio de la relación estructura-actividad, se ha utilizado el cologaritmo de la Dosis Letal Cincuenta, pDL_{50} , para cuyo cálculo se han empleado valores molares. Los datos obtenidos se indican en la Tabla IV.

La determinación de la disminución de la motilidad espontánea (A), como medida de la acción neuroléptica, se realizó según la técnica descrita por Irwin⁽¹⁴⁵⁾, utilizando una dosis de 72 mg/Kg vía intraperitoneal, en sublotos de cinco ratones hembras de raza ICR Swiss, valorándose en el actímetro cada diez minutos durante un tiempo de actuación de treinta minutos.

Tabla IV. Toxicidad de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias para susti -
tuidas

Compuesto	R	DL ₅₀		pDL ₅₀
		mol/Kg	mol/Kg.10 ⁻³	
1	CH ₃	364,4	1,610	2,79
2	t-C ₄ H ₉	114,7	0,427	3,37
3	OCH ₃	390,0	1,610	2,79
4	OH	1277,7	5,597	2,25
5	NH ₂	613,1	2,697	2,57
6	NO ₂	350,0	1,355	2,87
7	N(CH ₃) ₂	300,0	1,175	2,92
8	NHCOCH ₃	1333,8	4,953	2,30
9	SO ₂ NH ₂	1314,1	4,511	2,34
10	Cl	240,0	0,973	3,01
11	F	339,1	1,473	2,83

Como medida de la actividad se ha utilizado el logaritmo del % de la disminución de la motilidad espontánea a la dosis empleada, - que se indica en la Tabla V.

Tabla V. Actividad depresora de la motilidad espontánea de las N-(4-piridilmetil)-benzamidas para sustituidas

Compuesto	R	A	lgA
1	CH ₃	56,3	1,7505
2	t-C ₄ H ₉	97,5	1,9890
3	OCH ₃	72,9	1,8627
4	OH	98,3	1,9925
5	NH ₂	65,6	1,8169
6	NO ₂	85,1	1,9299
7	N(CH ₃) ₂	93,6	1,9713
8	NHCOCH ₃	99,8	1,9991
9	SO ₂ NH ₂	90,2	1,9552
10	Cl	95,3	1,9791
11	F	97,6	1,9894

III.2.1.2.Tratamiento de datos y ecuaciones de correlación

Se ha aplicado el método de Hansch-Fujita para correlacionar la estructura química con la toxicidad y actividad farmacológica de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias para sustituidas mediante las constantes indicadas en la Tabla VI.

Tabla VI. Parámetros físico-químicos^a

R	σ_p	F	R	π	MR	$V_W^b(\text{cc/mol})$
H	0,00	0,00	0,00	0,00	1,03	2,52
CH ₃	-0,17	-0,04	-0,13	0,56	5,65	13,67
t-C ₄ H ₉	-0,20	-0,07	-0,13	1,98	19,62	44,34
OCH ₃	-0,27	0,26	-0,51	-0,02	7,87	16,87
OH	-0,37	0,29	-0,64	-0,67	2,85	8,04
NH ₂	-0,66	0,02	-0,68	-1,23	5,42	10,54
NO ₂	-0,78	0,67	0,16	-0,28	7,36	16,80
N(CH ₃) ₂	-0,83	0,10	-0,92	0,18	15,55	31,67
NHCOCH ₃	0,00	0,28	-0,26	-0,97	14,93	33,45
SO ₂ NH ₂	0,57	0,41	0,19	-1,82	12,28	-
SCH ₃	0,00	0,20	-0,18	0,61	13,82	24,47
Cl	0,23	0,41	-0,15	0,71	6,03	12,00
F	0,06	0,43	-0,34	0,14	0,92	5,80
CF ₃	0,54	0,39	0,19	0,88	5,02	21,33
C ₆ H ₅	-0,01	0,08	-0,08	1,96	25,36	45,84

a) Datos tomados de C.Hansch, "Aromatic Substituent Constants", J. Med.-Chem., 16(11), 1207-1216 (1973).

b) Calculados a partir de los datos de A.Bondi, J.Phys.Chem., 68(3), 441-51 (1964)

En la Tabla VII se representa la matriz de correlación de los parámetros electrónicos, de lipofilia y estéricos más utilizados, referente a la toxicidad para los compuestos 1 a 11 de la Tabla IV.

Tabla VII. Matriz de correlación

	pDL ₅₀	σ	π	MR
pDL ₅₀	1	0,0432 t=0,13; 10%	0,8893 t=5,83;99,9%	0,2821 t=0,88;60%
σ		1	0,1530	0,0946
π			1	0,2345
MR				1

A partir de la matriz de correlación y teniendo en cuenta el bajo valor de la significación estadística del parámetro electrónico, σ , se establecieron las siguientes ecuaciones:

$$pDL_{50} = 0,2893\pi + 2,7682$$

$$n=11 \quad r=0,889 \quad s=0,148$$

(37)

$$pDL_{50} = 0,2834\pi + 0,0045MR + 2,7270 \quad (38)$$

n=11 r=0,892 s=0,146

De las ecuaciones 37 y 38, se deduce que la toxicidad depende exclusivamente de fenómenos de lipofilia, ya que la introducción del parámetro estérico, MR, no modifica el valor del coeficiente de correlación. Para conseguir parametrizar mejor estos efectos, deberían utilizarse constantes de lipofilia características de estos compuestos tales como ΔR_m en lugar de las constantes tabuladas, π , de Hansch (ecuación 39). El problema estriba en que dichas constantes cromatogr

$$pDL_{50} = a\Delta R_m + b \quad (39)$$

ficas al ser experimentales sirven únicamente para explicar los mecanismos de acción-distribución, lo que limita el modelo hasta el punto de no ser predictivo. Para soslayar esto, desde hace años se ha venido relacionando los valores de ΔR_m con las constantes tabuladas π de Hansch, encontrándose que existe una relación lineal en la mayoría de los casos⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Con este objeto se han determinado los valores cromatográficos de ΔR_m^{exp} para la serie de compuestos estudiados (Tabla VIII). La correlación entre ambos valores de lipofilia suministra la ecuación 40.

$$\Delta R_m = -0,1381\pi + 0,0028 \quad (4)$$

n=11 r=0,931 s=0,054

Sin embargo, tal como se muestra en la Tabla VIII, existe

una diferencia significativa entre los valores experimentales y los -

Tabla VIII. Valores de ΔR_m

Compuesto	R	$\Delta R_m^{\text{exp.}}$	ΔR_m (ec.40)	ΔR_m (ec.41)	ΔR_m (ec.42)
1	CH ₃	-0,074	-0,074	-0,065	-0,060
2	t-C ₄ H ₉	-0,200	-0,271	-0,206	-0,210
3	OCH ₃	-0,-68	0,005	-0,072	-0,076
4	OH	0,150	0,095	0,154	0,149
5	NH ₂	0,219	0,173	0,210	0,209
6	NO ₂	-0,052	0,041	-0,046	-0,049
7	N(CH ₃) ₂	-0,097	-0,022	-0,092	-0,098
8	NHCOCH ₃	0,174	0,137	0,184	0,181
9	SO ₂ NH ₂	0,274	0,254	0,269	0,271
10	Cl	-0,079	-0,095	-0,079	-0,076
11	F	-0,020	-0,016	-0,023	-0,015

calculados a partir de dicha ecuación, además no sirve para predecir -
los valores de ΔR_m de los sustituyentes no incluidos en el análisis -
(R=H y SCH₃) (Tabla IX). Con objeto de ajustar ambas series de valores

Tabla IX

Compuesto	R	$\Delta R_m^{\text{exp.}}$	ΔR_m (ec.40)	ΔR_m (ec.41)	ΔR_m (ec.42)
p-1	H	0,000	0,002	0,006	0,000
p-2	SCH ₃	-0,142	-0,081	-0,135	-0,143

se introdujeron las variables indicador HB de Fujita⁽¹⁴²⁾ (Tabla X), - que parametrizan la existencia o no existencia de asociación específica por puente de hidrógeno en los fenómenos de interacción fármaco-receptor, cuando la asociación que ocurre en el medio biológico es distinta que en el sistema n-octanol/agua.

HB₁ y HB₂ son dos variables indicador para aceptores de hidrógeno y para sustituyentes anfipróticos, su introducción en la ecuación

Tabla X. Valores de HB

	R	HB ₁ (aceptor)	HB ₂ (anfiprótico)
No aceptores de hidrógeno	H	0	0
	CH ₃	0	0
	C ₂ H ₅	0	0
	F	0	0
	Cl	0	0
	Br	0	0
Aceptores de hidrógeno	NO ₂	1	0
	CN	1	0
	OCH ₃	1	0
	OC ₂ H ₅	1	0
	SO ₂ CH ₃	1	0
	N(CH ₃) ₂	1	0
Anfipróticos	NH ₂	0	1
	NHCOCH ₃	0	1
	NHCSNH ₂	0	1
	CONH ₂	0	1
	OH	0	1
	COOH	0	1

ción de ΔR_m con π conduce a la ecuación 41.

$$\Delta R_m = -0,0997 \pi - 0,0675 HB_1 + 0,0962 HB_2 - 0,0062 \quad (41)$$

$n=11$
 $r=0,999$
 $s=0,006$

Aunque dicha ecuación de correlación posee un excelente coeficiente de correlación y ajusta mejor los valores de ΔR_m experimentales y calculados (Tabla VIII), mejorando el carácter predictivo (Tabla IX), sin embargo presenta el inconveniente de la elevada dependencia entre π y la variable indicador HB_2 según se muestra en la matriz de correlación representada en la Tabla XI.

Tabla XI. Matriz de correlación

	π	HB_1	HB_2	ID
π	1	0,0548	0,7923	0,5117
HB_1		1	0,4629	-
HB_2			1	-
ID				1

La representación gráfica de los valores de π tabulados frente a los correspondientes valores de ΔR_m (Figura 3), muestra una distribución de puntos que se ajusta a tres rectas paralelas. A partir de esta representación nosotros definimos una variable indicador, ID, modificación del HB de Fujita, a la que se asignan los valores de +1, 0-

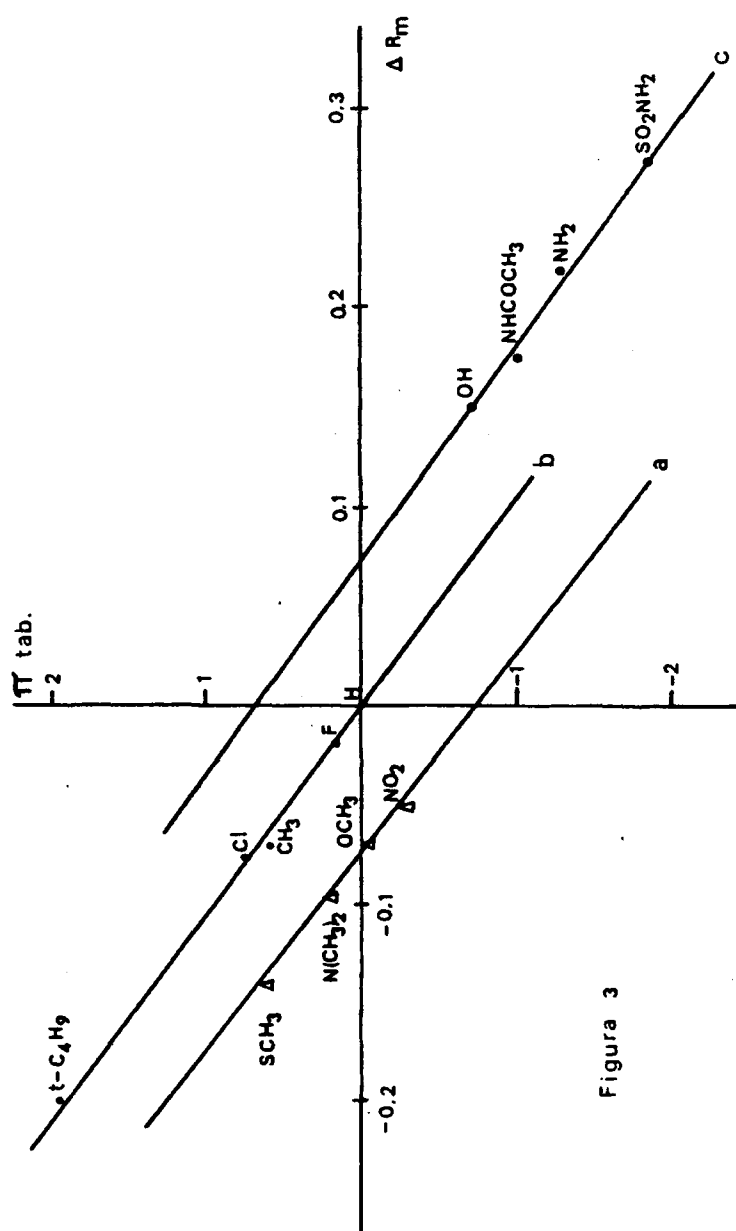


Figura 3

y -1 para el grupo de sustituyentes que aparecen en las rectas a, b y c, respectivamente

recta a (ID = +1) : R = OCH₃, NO₂, N(CH₃)₂, SCH₃

recta b (ID = 0) : R = H, CH₃, t-C₄H₉, Cl, F

recta c (ID = -1) : R = NHCOCH₃, SO₂NH₂, OH, NH₂

Mientras que la variable indicador HB de Fujita parametriza la existencia o no existencia de interacción por enlace de hidrógeno con el disolvente, la nueva variable ID supone una extensión del significado físico de aquella, toda vez que el valor de ID = -1 indicaría que en el medio biológico existe menor asociación que la parametrizada por la constante π de Hansch, medida en un sistema normalizado n-octanol/agua. De la misma forma un valor de ID = 0 significaría una asociación similar en el medio biológico y en el sistema n-octanol/agua. Finalmente el valor de ID = +1 supondría que en el medio biológico existe una mayor asociación que en el sistema n-octanol/agua.

La introducción de esta variable en la ecuación de ΔR_m con π conduce a la ecuación 42

$$\Delta R_m = -0,1062\pi - 0,0784 ID - 0,0002 \quad (42)$$

n=11 r=0,999 s=0,007

La ecuación 42 tiene mayor carácter predictivo que las anteriores (Tabla IX) y presenta la ventaja sobre la 41 de que todas sus -

variables son ortogonales (Tabla XI)

Con objeto de aumentar la correlación entre la toxicidad y los parámetros de lipofilia (ecuación 37), se ha sustituido en la ecuación 39 el valor de ΔR_m expresado por la ecuación 42, obteniéndose la ecuación 43

$$\begin{aligned} \text{pDL}_{50} &= 0,2893 \pi + 2,7682 \\ n=11 \quad r &= 0,889 \quad s = 0,148 \end{aligned} \quad (37)$$

$$\text{pDL}_{50} = a \Delta R_m + b \quad (39)$$

$$\begin{aligned} \text{pDL}_{50} &= 0,2441 \pi + 0,1110 \text{ ID} + 2,7725 \\ n=11 \quad r &= 0,919 \quad s = 0,127 \end{aligned} \quad (43)$$

En la Tabla XII, se indican los valores calculados y predichos de la toxicidad farmacológica.

Aplicando a dicha ecuación el test "F" de significación estadística, se obtiene un valor teórico del mismo de 23,37, siendo los valores tabulados de $F_{2,8}(\alpha = 0,05) = 4,46$ y $F_{2,8}(\alpha = 0,01) = 8,65$; por lo tanto, la correlación es significativa para el 99% de los casos.

Además del alto grado de significación estadística, el modelo muestra un carácter predictivo excelente como se deduce de la similitud entre los valores calculados "a priori" y observados de los compuestos p-1 y p-2, no incluidos en el análisis de regresión. (Tabla XIII)

Tabla XII. Valores de pDL_{50}

Compuesto	R	pDL_{50} obs.	pDL_{50} calc.	ΔpDL_{50}
1	CH ₃	2,79	2,90	-0,11
2	t-C ₄ H ₉	3,37	3,26	0,11
3	OCH ₃	2,79	2,87	-0,08
4	OH	2,25	2,49	-0,24
5	NH ₂	2,57	2,36	0,21
6	NO ₂	2,87	2,82	0,05
7	N(CH ₃) ₂	2,92	2,92	0,00
8	NHCOCH ₃	2,30	2,42	-0,12
9	SO ₂ NH ₂	2,34	2,22	0,12
10	Cl	3,01	2,95	0,06
11	F	2,83	2,81	0,02

Tabla XIII.

Compuesto	R	pDL_{50} obs.	pDL_{50} calc.	ΔpDL_{50}
p-1	H	2,70	2,77	-0,07
p-2	SCH ₃	2,99	3,03	-0,04

Para la determinación de la disminución de la motilidad espontánea (A) como medida de la acción neuroléptica, se utilizó una dosis común para todos los compuestos de la serie.

En la Tabla XIV, se indica la matriz de correlación de los parámetros σ , R, F, π , y MR para aquellos compuestos en los que R= CH₃, t-C₄H₉, OCH₃, NH₂, NO₂, N(CH₃)₂, NHCOCH₃, SO₂NH₂, Cl y F frente a lgA.

Tabla XIV. Matriz de correlación

	lgA	σ	F	R	π	MR
lgA	1	0,2704 t=0,79;55%	0,4140 t=1,29;75%	0,1202 t=0,34;25%	0,1082 t=0,31;25%	0,4229 t=1,32;80
σ		1	0,6677	0,9182	0,0250	0,1785
F			1	0,4805	0,3579	0,3587
R				1	0,0437	0,0021
π					1	0,1893
MR						1

De acuerdo con dicha matriz de correlación se verificó la génesis de las ecuaciones de correlación, indicadas en la Tabla XV.

Tabla XV. Ecuaciones de correlación

Ecuación	n	r	s
$lgA = 0,0613\sigma + 0,0072 MR + 1,8585$	(44) 10	0,549	0,068
$lgA = 0,0751\sigma + 0,0011 MR^2 - 0,0168 MR + 1,9487$	(45) 10	0,685	0,059
$lgA = 0,2302 F + 0,0097 MR + 1,7747$	(46) 10	0,739	0,055
$lgA = 0,2865 F + 0,0015 MR^2 - 0,0209 MR + 1,8719$	(47) 10	0,903	0,035

En la Tabla XVI, se indican los valores observados y calculados de la actividad farmacológica a partir de la ecuación 47, ya que es la de mayor coeficiente de correlación.

Aplicando a dicha ecuación el test "F" de significación estadística, se obtiene un valor teórico del mismo de 11,43. Los valores tabulados son los siguientes : $F_{3,6}(\alpha = 0,05) = 4,76$ y $F_{3,6}(\alpha = 0,01) = 9,78$; por lo tanto, la correlación es significativa para el 99% de los casos.

Además del alto grado de significación estadística, el modelo es predictivo como se deduce de la pequeña diferencia entre los valores calculados "a priori" y observados de los compuestos p-1, p-2 y p-3, no incluidos en el análisis de regresión. (Tabla XVII)

Tabla XVI. Valores de lgA

Compuesto	R	lgA obs.	lgA calc.	Δ lgA
1	CH ₃	1,75	1,78	-0,03
2	t-C ₄ H ₉	1,99	2,01	-0,02
3	OCH ₃	1,86	1,87	-0,01
4	NH ₂	1,81	1,81	0,00
5	NO ₂	1,93	1,99	-0,06
6	N(CH ₃) ₂	1,97	1,93	0,04
7	NHCOCH ₃	1,99	1,97	0,02
8	SO ₂ NH ₂	1,95	1,95	0,00
9	Cl	1,97	1,92	0,05
10	F	1,98	1,98	0,00

Tabla XVII.

Compuesto	R	lgA obs.	lgA calc.	Δ lgA
p-1	H	1,80	1,85	-0,05
p-2	SCH ₃	1,94	1,92	0,02
p-3	OH	1,99	1,90	0,0

De las ecuaciones anteriores (43 y 47), se deduce que la actividad farmacológica (ecuación 47), es función de la constante de campo, F , y de la refractividad molecular, MR ; mientras que la toxicidad (ecuación 43) depende exclusivamente de parámetros de lipofilia, π .

Con el fin de lograr el compuesto óptimo, es decir, aquel que posea la máxima actividad, interesaba un sustituyente con valores altos de F y MR . De todos los sustituyentes posibles se eligió el grupo-fenilsulfonilamino, debido a que entre todos los que cumplen las condiciones indicadas es el que presenta mayor asequibilidad desde el punto de vista sintético, encontrándose tras las pruebas farmacológicas que la acción depresora de la actividad espontánea es análoga a la de la N -(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, mientras que la toxicidad es prácticamente nula ($DL_{50} > 1600$ mg/Kg), lo que justifica plenamente la bondad del procedimiento utilizado en el diseño.

III.2.2 ESTUDIO DE LA RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LAS N,N'-DIA-CIL-1,2-DI-(4-PIRIDIL)-ETILENDIAMINAS

III.2.2.1. Expresión de la toxicidad y actividad biológica relativa

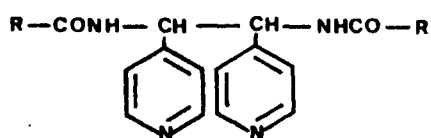
El método estadístico empleado para el cálculo de la Dosis - Leta1 Cincuenta, DL_{50} , ha sido el de Litchfield-Wilcoxon⁽¹⁴⁴⁾, determinada en una población de ratones de raza ICR-Swiss. Los productos se han administrado en suspensión por vía intraperitoneal, habiéndose valorado el número de animales muertos a los tres días de la administración de los fármacos. Los resultados se expresan en la Tabla XVIII.

Se puede observar como todos los productos ensayados presentan menor toxicidad aguda que el dextropropoxifeno, fármaco que se tomó como patrón, por ser uno de los productos más utilizados en medicina humana.

Las N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas presenta - ban una acción analgésica no central que se ha valorado según la técnica de Siegmund y col⁽¹⁴⁶⁾, modificada por Koster y col⁽¹⁴⁷⁾, en la que utilizan el ácido acético al 1% como agente irritante. Los fármacos se han administrado a la dosis de 1 mg/Kg y el fármaco de referencia a 25 mg/Kg. La valoración se ha efectuado a los 30 minutos de la administración, cuantificando el número de retorcimientos. Los resultados se exponen en las Tablas XIX y XX en forma de potencia relativa (A), dando valor 1 al dextropropoxifeno

$$A = \frac{\text{Actividad analgésica del fármaco problema}}{\text{Actividad analgésica del dextropropoxifeno}}$$

Tabla XVIII. Toxicidad aguda



Compuesto	R	DL ₅₀ (mg/Kg)
Dextropropoxifeno		140
1	CH ₃	1124,9
2	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ CH	>1600
3	C ₆ H ₅ CH ₂	1540
4	C ₆ H ₅	>1300
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	>1665
6	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	>1400
7	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	>1600
8	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	>1600
9	4-tC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄	>1600
10	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	>1600
11	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	>1600
12	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	>1600
13	3-Cl-C ₆ H ₄	>1300
14	2-Cl-C ₆ H ₄	1064,3
15	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	>1200
16	4-F-C ₆ H ₄	1107,7
17	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	>1200

Tabla XIX. Efecto analgésico vfa intraperitoneal

Compuesto	R	A	lgA
Dextropropoxifeno		1	
1	CH ₃	1,01	0,0043
2	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ CH	1,43	0,1553
3	C ₆ H ₅ CH ₂	0,96	-0,0177
4	C ₆ H ₅	1,21	0,0827
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,04	0,0170
6	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,05	0,0212
7	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,09	0,0374
8	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	1,53	0,1847
9	4-tC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄	1,11	0,0453
10	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,09	0,037
11	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,38	0,139
12	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	1,08	0,033
13	3-Cl-C ₆ H ₄	1,08	0,033
14	2-Cl-C ₆ H ₄	1,37	0,136
15	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	0,84	-0,075
16	4-F-C ₆ H ₄	1,17	0,068
17	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	1,38	0,139

Tabla XX. Efecto analgésico vfa oral

Compuesto	R	A ^a
Dextropropoxifeno		1
1	CH ₃	0,85
2	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ CH	0,95
3	C ₆ H ₅ CH ₂	2,13
4	C ₆ H ₅	1,35
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,11
6	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,64
7	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,67
8	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	1,17
9	4-tC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄	1,17
10	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,23
11	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,25
12	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	1,13
13	3-Cl-C ₆ H ₄	1,05
14	2-Cl-C ₆ H ₄	1,34
15	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	1,22
16	4-F-C ₆ H ₄	0,81
17	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	1,19

a) La dosis de los fármacos ha sido de 5 mg/Kg

III.2.2.2. Tratamiento de datos y ecuaciones de correlación

Se ha aplicado el método de Hansch-Fujita para correlacionar la estructura química con la actividad analgésica vía intraperitoneal en esta serie, no habiéndose encontrado buenas ecuaciones de correlación cuando se introducen todos los compuestos sintetizados, por lo que se recurrió a aplicar el análisis solamente a las N,N'-dibenzoil 1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas para sustituidas. En la Tabla XXI, se representa la matriz de correlación de los parámetros electrónicos de lipofilia y estéricos más utilizados, frente a $\lg A$, para los compuestos en que $R' = H, CH_3, t-C_4H_9, OCH_3, C_6H_5, NO_2, F$ y CF_3 , frente a $\lg A$.

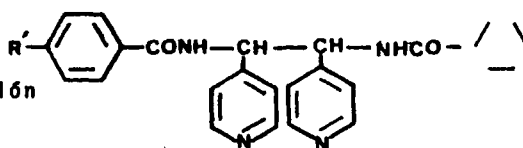


Tabla XXI. Matriz de correlación

	$\lg A$	σ	π	V_W
		0,9253	0,3740	0,2681
$\lg A$	1	$t=5,98;99,9\%$	$t=0,99;70\%$	$t=0,68;5$
σ		1	0,3076	0,1523
π			1	0,9037
V_W				1

De acuerdo con dicha matriz de correlación, se establecieron las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \lg A &= 0,1174\sigma + 0,0598 \\ n=8 \quad r=0,925 \quad s=0,117 \quad F &= 45,6 \end{aligned} \quad (48)$$

$$\begin{aligned} \lg A &= 0,1135\sigma - 0,0053\pi + 0,0635 \\ n=8 \quad r=0,930 \quad s=0,063 \quad F &= 20,6 \end{aligned} \quad (49)$$

Ambas ecuaciones (48 y 49) son significativas en el 99% de los casos. La introducción del volumen de Van der Waals en ambas ecuaciones, no modifica el valor del coeficiente de correlación.

$$\begin{aligned} \lg A &= 0,1148\sigma - 0,0004 V_W + 0,0680 \\ n=8 \quad r=0,934 \quad s=0,016 \end{aligned} \quad (50)$$

$$\begin{aligned} \lg A &= 0,1179\sigma + 0,0075\pi - 0,0007 V_W + 0,0704 \\ n=8 \quad r=0,935 \quad s=0,016 \end{aligned} \quad (51)$$

En la Tabla XXII se indican los valores observados y calculados de la actividad farmacológica mediante las ecuaciones 48 y 49.

Tabla XXII. Valores del efecto analgésico

Compuesto	R	A obs.	A calc. (ec.48)	A calc. (ec.49)	ΔA (ec.48)	ΔA (ec.49)
1	H	1,21	1,15	1,16	0,06	0,05
2	CH ₃	1,04	1,09	1,09	-0,05	-0,05
3	t-C ₄ H ₉	1,11	1,09	1,07	0,02	0,04
4	OCH ₃	1,09	1,07	1,08	0,02	0,01
5	C ₆ H ₅	1,08	1,14	1,12	-0,06	-0,04
6	NO ₂	1,38	1,42	1,42	-0,04	-0,04
7	F	1,17	1,17	1,17	0,00	0,00
8	CF ₃	1,38	1,33	1,32	0,05	0,06

De acuerdo con estos resultados, la actividad analgésica en las N,N'-dibenzoil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas para sustituidas, es función del parámetro electrónico σ y también de parámetros de lipofilia en aquellos casos en los que R' tiene un valor negativo de π . De todo esto se deduce que el compuesto óptimo de la serie sería aquel en el que el sustituyente en para fuera R' = CH₃SO₂, ya que $\sigma = 0,72$ y $\pi = -1,63$ con el cual se preveía una actividad teórica de 1,43, coincidiendo de forma absoluta con la actividad observada (Tabla XXIII), confirmando el carácter predictivo de la ecuación 49.

Debido al valor relativamente bajo del término independiente en las ecuaciones 48-51, es posible considerar que la actividad y en consecuencia los fenómenos de distribución-interacción del fármaco, estará condicionada casi exclusivamente por las contribuciones de los sustituyentes. En consecuencia, la actividad farmacológica dependerá

del caracter polar de las moléculas, caracter por otra parte, comunicado casi exclusivamente por los sustituyentes y no por el esqueleto común.

Tabla XXIII

Compuesto	R	A obs.	A calc.	A calc.	ΔA	ΔA
			(ec.48)	(ec.49)	(ec.48)	(ec.49)
p-1	CH ₃ SO ₂	1,43	1,39	1,43	0,04	0,00

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no se han corregido. Los espectros IR - se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257. Los espectros de RMN se han realizado con un espectrómetro Varian T-60A (60 MHz y excepcionalmente en los compuestos que se indican en cada caso, en un Varian XL-100 (100 MHz) y en un Bruker WH de 90 MHz. Los espectros de masas se han registrado en un Varian Mat 711.

IV.1. SINTESIS DE N-PIRIDILMETILAMIDAS

IV.1.1 Métodos generales de síntesis

Método a.- En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, equipados con tubos de cloruro cálcico, se ponen 0,05 moles del cloruro del ácido correspondiente disueltos en 50 ml de disolvente. A continuación se agregan poco a poco y con agitación 5,4 g (0,05-moles) de la aminometilpiridina correspondiente disueltos en 15 ml de disolvente. Terminada la adición se calienta a reflujo durante tres horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se trata con ácido clorhídrico al 10% y éter. La fase acuosa decantada se alcaliniza, se extrae con varias porciones de cloroformo y la fase-orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el cloroformo a presión reducida, precipita la amida, que se cristaliza en el disolvente adecuado.

Método b.- En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitador magnético, tubo de cloruro cálcico y termómetro - de baja temperatura, se ponen 0,05 moles del ácido correspondiente, - 50 ml de acetona anhidra y 5,0 g (0,05 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfria a -10°C y a continuación se agregan poco a poco y con agitación 5,4 g (0,05 moles) de cloroformiato de etilo, procurando que la temperatura no suba de -10°C . Una vez terminada la adición se mantiene agitando durante una hora a esta temperatura y a continuación se añaden de una vez 5,4 g (0,05 moles) de la aminometilpiridina correspondiente disueltos en 25 ml de agua, agitándose media hora más a temperatura ambiente. Se evapora la acetona a vacío, se alcaliniza con sosa al 10% y se elimina la trietilamina a presión reducida precipitando la amida que se cristaliza de la forma habitual.

Método c.- En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico, se ponen - 0,05 moles del ácido correspondiente y 150 ml de acetonitrilo. Una vez disuelto el ácido se añaden 0,05 moles de 4-aminometilpiridina y 0,05 moles de díciclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se mantiene - con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtra para separar el sólido formado y el filtrado se evapora a presión reducida, solidificando la amida que se cristaliza de la forma habitual.

IV.1.2. N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida⁽¹⁾

Método a; Rto. 90%; P.f. 72-73°C (ciclohexano)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C.-74,97; H.-6,71; N.-11,65

Encontrado

C.-75,09; H.-6,84; N.-11,82

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1640(C=O); 1595,1550(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,35(s,6H,2CH₃); 4,75(d,2H,CH₂); - 7,10-7,80(m,7H,3H-fenilo,H₃,H₄ y H₅-piridina,NH); 8,60(d,1H, H₆-piridina)ppm.

IV.1.3. N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida⁽¹⁾

Método a; Rto. 75%; P.f. 91-92°C (benceno-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C.-74,97; H.-6,71; N.-11,65

Encontrado

C.-74,92; H.-6,73; N.-11,69

Espectro IR (BrK): ν = 3250(NH); 1630(C=O); 1600,1550(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,30(s,6H,2CH₃); 4,65(d,2H,CH₂); - 6,85(s-ancho,1H,NH); 7,15(m,1H,H₄-fenilo); 7,45(m,2H,H₂ y H₆ fenilo); 7,65(m,1H,H₅-piridina); 7,80(m,1H,H₄-piridina); - 8,50(m,1H,H₆-piridina); 8,60(m,1H,H₂-piridina)ppm.

IV.1.4. N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida⁽¹⁾

Método b; Rto. 80%; P.f. 104-106°C (benceno-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C.-74,97; H.-6,71; N.-11,65

Encontrado

C.-74,71; H.-6,52; N.-11,75

Espectro IR (BrK): ν = 3280(NH); 1630(C=O); 1600,1560,1520 - (Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,30(s,6H,2CH₃); 4,50(d,2H,CH₂); - 7,10(m,3H,H₃,H₅-piridina y H₄-fenilo); 7,40(s,2H,H₂ y H₆-fenilo); 7,50(t,1H,NH); 8,40(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.1.5. N-(4-piridilmetil)-acetamida

Se obtiene por acetilación directa⁽¹⁴⁸⁾; Rto. 67%; P.f. 82 - 84°C (benceno)

Análisis

Calculado para $C_8H_{10}N_2O$

C.-64,00; H.-6,66; N.-18,66

Encontrado

C.-64,12; H.-6,80; N.-18,38

Espectro IR (BrK): ν = 3280(NH); 1650(C=O); 1600,1560(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 1,95(s,3H,CH₃); 4,25(d,2H,CH₂); - 6,95(d,2H,H₃ y H₅-piridina); 7,50(s-ancho,1H,NH); 8,20(d,2H, H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.1.6. N-(4-piridilmetil)-di-n-propilacetamida⁽¹⁴⁹⁾

Método a; Rto. 68%; P.f. 105-106°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{22}N_2O$

C.-71,75; H.-9,46; N.-11,95

Encontrado

C.-71,64; H.-9,46; N.-11,86

Espectro IR (BrK): ν = 3270(NH); 1630(C=O); 1590,1550(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 0,85(m,6H,2CH₃); 1,10-1,70(m,8H, - 4CH₂); 2,15(m,1H,CH); 4,35(d,2H,CH₂-Py); 6,95(m,1H,NH); 7,10 (d,2H,H₃ y H₅-piridina); 8,40(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.1.7. N-(4-piridilmetil)-fenilacetamida

Método b; Rto. 55%; P.f. 124-125°C (benceno)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O$

C.-74,31; H.-6,23; N.-12,38

Encontrado

C.-74,59; H.-6,16; N.-12,57

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1640(C=O); 1600,1550(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 3,60(s,2H,COCH₂); 4,35(d,2H,NCH₂); 7,10(d,2H,H₃ y H₅-piridina); 7,35(s,5H,5H-fenilo); 8,50(d,2H H₂ y H₆-piridina)ppm.



IV.1.8. N-(4-piridilmetil)-benzamida

Método b; Rto. 60%; P.f. 114-116°C (etanol-agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O$

C.-73,58; H.-5,66; N.-13,20

Encontrado

C.-73,23; H.-5,71; N.-13,40

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1630(C=O); 1600,1540(Ar) - cm^{-1} .Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 4,40(d,2H, CH_2); 6,90(d,2H, H_3 y H_5 -piridina); 7,20(m,3H, H_3 , H_4 y H_5 -fenilo); 7,60(m,3H, H_2 y H_6 -fenilo, NH); 8,15(d,2H, H_2 y H_6 -piridina)ppm.IV.1.9. N-(4-piridilmetil)-4-metilbenzamida

Método b; Rto. 70%; P.f. 130-131°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O$

C.-74,31; H.-6,23; N.-12,38

Encontrado

C.-74,09; H.-6,22; N.-12,21

Espectro IR (BrK): ν = 3320(NH); 1640(C=O); 1600,1565,1540 - (Ar) cm^{-1} .Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,40(s,3H, CH_3); 4,60(d,2H, CH_2); - 7,20(m,4H, H_3 y H_5 -piridina, H_3 y H_5 -fenilo); 7,40(s-ancho,1H, NH); 7,75(d,2H, H_2 y H_6 -fenilo); 8,45(d,2H, H_2 y H_6 -piridina)-ppm.

IV.1.10. N-(4-piridilmetil)-3-metilbenzamida

Método b; Rto. 65%; P.f. 104-105°C (N,N-dimetilformamida -
agua)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O$

C.-74,31; H.-6,23; N.-12,38

Encontrado

C.-74,50; H.-6,19; N.-12,35

Espectro IR (BrK): ν = 3290(NH); 1640(C=O); 1580,1540(Ar) -
 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,20(s,3H, CH_3); 4,35(d,2H, CH_2); -
7,00(m,4H, H_3 y H_5 -piridina, H_4 y H_5 -fenilo); 7,40(m,2H, H_2 y -
 H_6 -fenilo); 8,10(m,3H, H_2 y H_6 -piridina,NH)ppm.

IV.1.11. N-(4-piridilmetil)-2-metilbenzamida

Método b; Rto. 50%; P.f. 146-148°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O$

C.-74,31; H.-6,23; N.-12,38

Encontrado

C.-74,08; H.-6,31; N.-12,49

Espectro IR (BrK): ν = 3290(NH); 1640(C=O); 1600,1540(Ar) -
 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,20(s,3H, CH_3); 4,30(d,2H, CH_2); -
6,90(m,6H,4H-fenilo, H_3 y H_5 -piridina); 7,35(s-ancho,1H,NH); -
8,10(d,2H, H_2 y H_6 -piridina)ppm.

IV.1.12. N-(4-piridilmetil)-4-tercbutilbenzamida

Método b; Rto. 90%; P.f. 127-130°C (benceno)

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O$

C.-76,08; H.-7,51; N.-10,44

Encontrado

C.-75,81; H.-7,24; N.-10,15

Espectro IR (BrK): $\nu = 3330(NH)$; $1640(C=O)$; $1550(Ar) \text{ cm}^{-1}$.Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 1,30(s, 9H, C(CH_3)_3)$; $4,60(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina})$; $7,40(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-fenilo})$; $7,80(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-fenilo})$; $8,45(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$ ppm.IV.1.13. N-(4-piridilmetil)-4-metoxibenzamida

Método b; Rto. 65%; P.f. 138-140°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_2$

C.-69,57; H.-5,85; N.-11,45

Encontrado

C.-69,40; H.-5,80; N.-11,56

Espectro IR (BrK): $\nu = 3240(NH)$; $1630(C=O)$; $1600, 1550, 1500 (Ar)$; $1260(C-O) \text{ cm}^{-1}$.Espectro RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 3,75(s, 3H, OCH_3)$; $4,40(d, 2H, CH_2)$; $6,90(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-fenilo})$; $7,10(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina})$; $7,75(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-fenilo})$; $8,30(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$; $8,75(t, 1H, NH)$ ppm.

IV.1.14. N-(4-piridilmetil)-4-tiometoxibenzamida

Método b; Rto. 70%; P.f. 150-152°C (etanol-agua)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2OS$

C.-65,10; H.-5,46; N.-10,84; S.-12,41

Encontrado

C.-65,19; H.-5,23; N.-10,61; S.-12,21

Espectro IR (BrK): $\nu = 3340(NH)$; $1630(C=O)$; $1600,1530(Ar)$; $700(C-S) \text{ cm}^{-1}$

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 2,50(s, 3H, CH_3)$; $4,60(d, 2H, CH_2)$; $7,05-7,40(m, 5H, H_3 \text{ y } H_5\text{-fenilo}, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina}, NH)$; $7,75(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-fenilo})$; $8,50(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$ ppm.

IV.1.15 N-(4-piridilmetil)-4-hidroxibenzamida

Método b, utilizando ácido 4-acetoxibenzoico; Rto. 40%; P.f. $>260^\circ C$ (N,N-dimetilformamida-agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2$

C.-68,40; H.-5,29; N.-12,27

Encontrado

C.-68,46; H.-5,15; N.-12,14

Espectro IR (BrK): $\nu = 3300(NH)$; $3200-2500(OH)$; $1640(C=O)$; $1600,1550,1500(Ar) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $6,70(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-fenilo})$; $7,10(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina})$; $7,65(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-fenilo})$; $8,30(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$; $8,70(t, 1H, NH)$; $9,80(s\text{-ancho}, 1H, OH)$ ppm.

IV.1.16 N-(4-piridilmetil)-4-nitrobenzamida

Método a (disolvente.-cloroformo); Rto. 66%; P.f. 198-200°C-
(etanol-agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_3$

C.-60,69; H.-4,31; N.-16,33

Encontrado

C.-60,42; H.-4,18; N.-16,06

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1660(C=O); 1600,1570,1550 -
(Ar); 1520,1350(C-NO₂) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆): δ = 4,45(d,2H,CH₂); 7,15(d,2H,H₃ y -
H₅-piridina); 7,80-8,40(m,6H,4H-fenilo,H₂ y H₆-piridina); -
9,25(t,1H,NH)ppm.

IV.1.17. N-(4-piridilmetil)-4-dimetilaminobenzamida

Método b; Rto. 61%; P.f. 206-207°C (N,N-dimetilformamida -
agua)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{17}N_3O$

C.-70,56; H.-6,71; N.-16,45

Encontrado

C.-70,31; H.-6,48; N.-16,22

Espectro IR (BrK): ν = 3240(NH); 1625(C=O); 1600,1520(Ar) -
 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆): δ = 2,80(s,6H,2CH₃); 4,40(d,2H,CH₂);
6,60(d,2H,H₃ y H₅-fenilo); 7,20(d,2H,H₃ y H₅-piridina); 7,75
(d,2H,H₂ y H₆-fenilo); 8,30(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.1.18. N-(4-piridilmetil)-4-acetamidobenzamida

Método b; Rto. 67%; P.f. 233-235°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_2$

C.-66,89; H.-5,61; N.-15,60

Encontrado

C.-66,70; H.-5,34; N.-15,48

Espectro IR (BrK): $\nu = 3500-3100(NH)$; $1650(CH_3-C=O)$; $1630 - (Ar-C=O)$; $1600,1540,1500(Ar) \text{ cm}^{-1}$.Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,05(s, 3H, CH_3)$; $4,40(d, 2H, CH_2)$; $7,10(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina})$; $7,60(c, 4H, 4H\text{-fenilo})$; $8,30(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$; $8,75(t, 1H, Ar-CO-NH-C)$; $9,90(s, 1H, CO-NH-Ar)$ ppm.IV.1.19. N-(4-piridilmetil)-4-sulfamoilbenzamida

Método b; Rto. 65%; P.f. 235-237°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_3S$

C.-53,60; H.-4,49; N.-14,42; S.-10,90

Encontrado

C.-53,74; H.-4,61; N.-14,61; S.-10,64

Espectro IR (BrK): $\nu = 3420,3380(NH_2)$; $3300(NH)$; $1650(C=O)$; $1600,1520(Ar)$; $1310,1150(SO_2) \text{ cm}^{-1}$ Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $7,20(m, 4H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina}, NH_2)$; $7,80(m, 4H, 4H\text{-fenilo})$; $8,30(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$; $9,00(t, 1H, NH)$ ppm.

IV.1.20. N-(4-piridilmetil)-4-fenilbenzamida

Método b; Rto. 69%; P.f. 193-194°C (metanol-agua)

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{16}N_2O$

C.-79,14; H.-5,59; N.-9,71

Encontrado

C.-79,10; H.-5,74; N.-9,59

Espectro IR (BrK): $\nu = 3320(NH)$; $1630(C=O)$; $1600, 1530(Ar)$ - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 4,60(d, 2H, CH_2)$; $6,90(s-ancho, 1H, -NH)$; $7,10-7,90(m, 11H, 9H-fenilo, H_3$ y H_5 -piridina); $8,40(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina)ppm.

IV.1.21 N-(4-piridilmetil)-4-clorobenzamida

Método b; Rto. 64%; P.f. 133-134°C (N,N-dimetilformamida - agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2OCl$

C.-63,31; H.-4,46; N.-11,36; Cl.-14,36

Encontrado

C.-63,29; H.-4,61; N.-11,12; Cl.-14,44

Espectro IR (BrK): $\nu = 3240(NH)$; $1640(C=O)$; $1590, 1560, 1540$ - $(Ar) cm^{-1}$.

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $6,95(d, 2H, H_3$ y H_5 -piridina); $7,15(d, 2H, H_3$ y H_5 -fenilo); $7,60(d, 2H, H_2$ y H_6 -fenilo); $8,15-8,30(m, 3H, H_2$ y H_6 -piridina, NH)ppm.

IV.1.22. N-(4-piridilmetil)-3-clorobenzamida

Método b; Rto. 53%; P.f. 88-90°C (etanol-agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2OCl$

C.-63,31; H.-4,46; N.-11,36; Cl.-14,36

Encontrado

C.-63,19; H.-4,51; N.-11,16; Cl.-14,64

Espectro IR (BrK): $\nu = 3280(NH)$; $1640(C=O)$; $1600,1550(Ar)$ - cm^{-1} .

Espectro de RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 4,50(d, 2H, CH_2)$; $7,20(d, 2H, H_3$ - y H_5 -piridina); $7,40(m, 2H, H_4$ y H_5 -fenilo); $7,80(m, 2H, H_2$ y H_6 -fenilo); $8,30(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina)ppm.

IV.1.23. N-(4-piridilmetil)-2-clorobenzamida

Método b; Rto. 50%; P.f. 98-99°C (etanol-agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2OCl$

C.-63,31; H.-4,46; N.-11,36; Cl.-14,36

Encontrado

C.-63,12; H.-4,56; N.-11,16; Cl.-14,44

Espectro IR (BrK): $\nu = 3280(NH)$; $1650(C=O)$; $1600,1540(Ar)$ - cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $6,90-7,30(m, 6H, 4H$ -fenilo, H_3 y H_5 -piridina); $7,60(s$ -ancho, $1H, NH$); $8,10(d, 2H, H_2$ - y H_6 -piridina)ppm.

IV.1.24. N-(4-piridilmetil)-3,5-diclorobenzamida

Método b; Rto. 58%; P.f. 144-146°C (N,N-dimetilformamida - agua)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{10}N_2OCl_2$

C.-55,51; H.-3,55; N.-9,96; Cl.-25,26

Encontrado

C.-55,42; H.-3,36; N.-10,07; Cl.-25,54

Espectro IR (BrK): $\nu = 3280(NH)$; $1650(C=O)$; $1600, 1560, 1530$ - (Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 4,60(d, 2H, CH_2)$; $7,15(d, 2H, H_3$ y H_5 -piridina); $7,40(m, 1H, H_4$ -fenilo); $7,60(d, 2H, H_2$ y H_6 -fenilo); $8,40(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina)ppm.

IV.1.25. N-(4-piridilmetil)-4-fluorbenzamida

Método a. El residuo obtenido se destila a 0,2mm de Hg (P.e. 185-190°C), solidificando la N-(4-piridilmetil)-4-fluorbenzamida; Rto. 30%; P.f. 88-90°C (acetato de etilo-éter de petróleo).

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2OF$

C.-67,82; H.-4,85; N.-12,17

Encontrado

C.-67,73; H.-4,79; N.-11,89

Espectro IR (BrK): $\nu = 3260(NH)$; $1660(C=O)$; $1600, 1530, 1500$ - (Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $6,60-7,10(m, 4H, H_3$ -

y H₅-piridina, H₃ y H₅-fenilo); 7,40-8,00(m, 3H, H₂ y H₆-fenilo, NH); 8,15(d, 2H, H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.1.26. N-(4-piridilmetil)-4-trifluormetilbenzamida

Método c; Rto. 94%; P.f. 167-169°C (metanol)

Análisis

Calculado para C₁₄H₁₁N₂OF₃

C.-60,00; H.-3,92; N.-10,00

Encontrado

C.-60,27; H.-4,25; N.-10,05

Espectro IR (BrK): ν = 3280(NH); 1640(C=O); 1600,1550(Ar); - 1320,1170,1120(CF₃) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD): δ = 4,50(d, 2H, CH₂); 6,80(s-ancho, 1H, - NH); 7,10(d, 2H, H₃ y H₅-piridina); 7,70(c, 4H, 4H-fenilo); 8,40 (d, 2H, H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.1.27. N-(4-piridilmetil)-4-aminobenzamida

En un hidrogenador tipo Parr, se ponen 4 g (0,015 moles) de N-(4-piridilmetil)-4-nitrobenzamida, disueltos en 250 ml de etanol absoluto y 0,2 g de paladio sobre carbono al 10%. Se hidrogena a una presión de 44 p.s.f. (2,9 atms.) a temperatura ambiente. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y al eliminar el disolvente a presión reducida solidifica la N-(4-piridilmetil)-4-amino benzamida. Rto. 3 g (86%); P.f. 260-262°C (N,N-dimetilformamida -agua)

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₃N₃O

C.-68,70; H.-5,76; N.-18,49

Encontrado

C.-68,66; H.-6,02; N.-18,56

Espectro IR (BrK): ν = 3380,3320(NH₂); 3180(NH); 1630(C=O);-
1600,1540,1500(Ar) cm⁻¹.Espectro RMN (DMSO-d₆): δ = 4,40(d,2H,CH₂); 5,50(s,2H,NH₂);-
6,50(d,2H,H₃ y H₅-fenilo); 7,10(d,2H,H₃ y H₅-piridina); 7,55
(d,2H,H₂ y H₆-fenilo); 8,40(m,3H,H₂ y H₆-piridina,NH)ppm.IV.1.28. N-(4-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminobenzamida*Síntesis del ácido 4-fenilsulfonilaminobenzoico*

En un matraz de dos bocas de 500 ml de capacidad, provisto -
de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, -
equipados con tubo de cloruro cálcico, se ponen 13,7 g (0,1 moles) de-
ácido 4-aminobenzoico en 200 ml de cloroformo anhidro y 40 g de piridi-
na. A continuación se agregan poco a poco y con agitación 17,6 g (0,1-
moles) de cloruro de bencenosulfonilo disueltos en 50 ml de cloroformo
anhidro. Terminada la adición se calienta a reflujo durante tres ho -
ras. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido
se trata con ácido clorhídrico al 30%, precipitando el ácido 4-fenil -
sulfonilaminobenzoico. Rto. 26,04 g (94%); P.f. 198-200°C (metanol -
agua).

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₁NO₄S

C.-56,31; H.-3,99; N.-5,05; S.-11,55

Encontrado

C.-56,60; H.-3,92; N.-5,12; S.-11,53

N-(4-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminobenzamida

Método b; Rto. 42%; P.f. 180-181°C (acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_3S$

C.-62,11; H.-4,66; N.-11,43; S.-8,72

Encontrado

C.-62,22; H.-4,60; N.-11,45; S.-8,96

Espectro IR (BrK): ν = 3400(NH); 1650(C=O); 1600,1540,1500 -
(Ar); 1300,1170(SO₂-N) cm⁻¹.

Espectro RMN (DMSO-d₆): δ = 4,35(d,2H,CH₂); 7,00-7,80(m,13H,
9H-fenilo,4H-piridina); 8,30(s-ancho,1H,SO₂NH); 8,75(t,1H,NH
CO)ppm.

IV.2. DETERMINACION DE LOS VALORES DE R_m DE LAS N-(4-PIRIDILMETIL)-BENZAMIDAS PARA SUSTITUIDAS

Se determinan los valores de R_m por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplasmas prefabricadas de silicagel 60 F₂₅₄ de Merck de 20x20 cm y con un espesor de 0,25 mm.

a.- *Preparación de las muestras y desarrollo de las placas cromatográficas.*

Las amidas se disuelven en etanol absoluto a una concentración de 1 mg/ml, aplicándose mediante una micropipeta de 2 μ l a 1 cm del borde inferior de la placa y a una distancia de 1 cm entre sí. Las placas se introducen en una cubeta de cromatografía marca Desaga, que contiene cloroformo/metanol/agua 35:50:15⁽¹⁵⁰⁾. La placa se desarrolla hasta que el disolvente alcanza 17,5 cm a partir de la línea de aplicación.

b.- *Revelado*

Las placas se secan al aire y se visualizan a la luz ultravioleta (lámpara Desaga, mod. MINUVIS). Los valores de R_f utilizados para la determinación de los R_m son la media de cinco medidas.

IV.3. SINTESIS DE LOS N-OXIDOS DE N-PIRIDILMETILAMIDAS

IV.3.1 Método general.

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto - de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se ponen 0,05 moles de la N-piridilmetilamida y 125 ml de ácido acético - glacial. A esta disolución se añaden gota a gota y con agitación 20 ml de agua oxigenada de 100 volúmenes. Una vez terminada la adición se - calienta en baño de agua durante el tiempo requerido para completar la oxidación (cromatografía capa fina). A continuación se reduce el volu- men hasta un tercio aproximadamente y se alcaliniza con hidróxido sódí- co al 10%, precipitando en unos casos el N-óxido y en otros obteniéndose un aceite, que se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato mag- nésico anhidro. Al eliminar el disolvente a vacío solidifica el N-óxi- do que se cristaliza de la forma habitual.

IV.3.2. N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

Rto. 90%; P.f. 145-147°C (agua)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_2$

C.-70,29; H.-6,29; N.-10,93

Encontrado

C.-70,19; H.-6,40; N.-11,04

Espectro IR (BrK): $\nu = 3260(NH)$; $1650(C=O)$; $1600,1510,1480$ -
(Ar); $1220(N\rightarrow O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,25(s,6H,2CH₃); 4,75(d,2H,CH₂); - 6,80-7,40(m,6H,3H-fenilo,H₃,H₄ y H₅-piridina); 7,70(s-ancho, 1H,NH); 8,05(m,1H,H₆-piridina)ppm.

IV.3.3. N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

Rto. 75%; P.f. 169-170°C (acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

C.-70,29; H.-6,29; N.-10,93

Encontrado

C.-70,19; H.-6,40; N.-11,04

Espectro IR (BrK): ν = 3200(NH); 1650(C=O); 1600,1550(Ar); - 1230(N→O) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,20(s,6H,2CH₃); 4,40(d,2H,CH₂); - 6,90(s,1H,H₄-fenilo); 7,00(m,2H,H₄ y H₅-piridina); 7,30(s,2H H₂ y H₆-fenilo); 7,70(m,1H,H₆-piridina); 7,90(s,1H,H₂-piridina); 8,50(t,1H,NH)ppm.

IV.3.4. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

Rto. 70%; P.f. 180-183°C (etanol)

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

C.-70,29; H.-6,29; N.-10,93

Encontrado

C.-70,50; H.-6,52; N.-10,93

Espectro IR (BrK): ν = 3200(NH); 1640(C=O); 1600,1530,1480 (Ar); 1230(N→O) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético): δ = 2,35(s,6H,2CH₃); - 5,00(s,2H,CH₂); 7,30(s,1H,H₄-fenilo); 7,40(s,2H,H₂ y H₆-fenilo); 8,10(d,2H,H₃ y H₅-piridina); 8,75(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.3.5. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-di-n-propilacetamida

Rto. 60%; P.f. 143-145°C (cloroformo-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para C₁₄H₂₂N₂O₂

C.-67,16; H.-8,85; N.-11,19

Encontrado

C.-66,93; H.-8,83; N.-10,98

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1630(C=O); 1540,1470(Ar); - 1240(N→O) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD): δ = 0,90(m,6H,2CH₃); 1,15-1,70(m,8H, - 4CH₂); 2,20(m,1H,CH); 4,30(d,2H,CH₂-Py); 6,90(m,3H,H₃ y H₅ - piridina,NH); 7,80(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.3.6. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-fenilacetamida

Rto. 73%; P.f. 194-196°C (etanol)

Análisis

Calculado para C₁₄H₁₄N₂O₂

C.-69,40; H.-5,82; N.-11,56

Encontrado

C.-69,68; H.-5,71; N.-11,38

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1640(C=O); 1550,1480(Ar); - 1240(N→O) cm⁻¹.

Espectro RMN (DMSO- d_6): δ = 3,40(s, 2H, $-CH_2CO$); 4,15(d, 2H, $-NCH_2$); 7,00(d, 2H, H_3 y H_5 -piridina); 7,15(s, 5H, 5H-fenilo); 7,95(d, 2H, H_2 y H_6 -piridina); 8,35(s-ancho, 1H, NH) ppm.

IV.3.7. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-benzamida

Se adicionan 120 g de anhídrido acético a 90 ml de agua oxigenada de 100 volúmenes en baño de hielo. Posteriormente se añaden enfriado a una suspensión agitada de 30 g (0,14 moles) de N-(4-piridilmetil)-benzamida en 210 ml de éter. Dicha mezcla de reacción se mantiene durante una semana a temperatura ambiente. A continuación se reduce el volumen hasta unos 100 ml aproximadamente y se alcaliniza con hidróxido sódico al 10%, precipitando el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-benzamida; Rto. 20 g (65%); P.f. 92-94°C (acetato de etilo).

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2$

C.-68,08; H.-5,60; N.-12,07

Encontrado

C.-68,27; H.-5,49; N.-12,27

Espectro IR (BrK): ν = 3400-3000(ancho, NH); 1650(C=O); 1570, 1550, 1490(Ar); 1215(N-O) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6): δ = 4,50(d, 2H, CH_2); 7,40(d, 2H, H_3 y H_5 -piridina); 7,60-8,10(m, 5H, 5H-fenilo); 8,30(d, 2H, H_2 y H_6 -piridina); 9,20(t, 1H, NH) ppm.

IV.3.8. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-metilbenzamida

Rto. 55%; P.f. 173-174°C (acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_2$

C.-69,40; H.-5,82; N.-11,56

Encontrado

C.-69,45; H.-5,98; N.-11,85

Espectro IR (BrK): $\nu = 3300(NH)$; $1640(C=O)$; $1560, 1540, 1480$ -
(Ar); $1230(N-O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 2,45(s, 3H, CH_3)$; $4,60(d, 2H, CH_2)$; -
 $7,10-7,50(m, 4H, H_3$ y H_5 -piridina, H_3 y H_5 -fenilo); $7,80-8,20$ -
($m, 5H, H_2$ y H_6 -fenilo, H_2 y H_6 -piridina, NH)ppm.

IV.3.9. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3-metilbenzamida

Rto. 60%; P.f. 138-140°C (cloroformo-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_2$

C.-69,40; H.-5,82; N.-11,56

Encontrado

C.-69,16; H.-6,08; N.-11,77

Espectro IR (BrK): $\nu = 3240(NH)$; $1650(C=O)$; $1530, 1480$ (Ar); -
 $1220(N-O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 2,40(s, 3H, CH_3)$; $4,60(d, 2H, CH_2)$; -
 $7,10-7,50(m, 4H, H_3$ y H_5 -piridina, H_4 y H_5 -fenilo); $7,70-8,10$ -
($m, 5H, H_2$ y H_6 -fenilo, H_2 y H_6 -piridina, NH)ppm.

IV.3.10. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-2-metilbenzamida

Rto. 65%; P.f. 196-198°C (cloroformo-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_2$

C.-69,40; H.-5,82; N.-11,56

Encontrado

C.-69,21; H.-5,89; N.-11,71

Espectro IR (BrK): $\nu = 3200(\text{NH})$; $1650(\text{C=O})$; $1540, 1480(\text{Ar})$; $1220(\text{N}\rightarrow\text{O}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (DMSO-d_6): $\delta = 2,35(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$; $4,40(\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $7,20(\text{m}, 6\text{H}, 4\text{H-fenilo}, \text{H}_3 \text{ y } \text{H}_5\text{-piridina})$; $8,10(\text{d}, 2\text{H}, \text{H}_2 \text{ y } \text{H}_6\text{-piridina})$; $8,75(\text{t}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}$.

IV.3.11. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-tercbutilbenzamida

Rto. 70%; P.f. 192-193°C (acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_2$

C.-71,80; H.-7,08; N.-9,85

Encontrado

C.-71,67; H.-7,09; N.-9,84

Espectro IR (BrK): $\nu = 3230(\text{NH})$; $1640(\text{C=O})$; $1540, 1480(\text{Ar})$; $1240(\text{N}\rightarrow\text{O}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (Cl_3CD): $\delta = 1,30(\text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$; $4,45(\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $6,80-7,30(\text{m}, 4\text{H}, \text{H}_3 \text{ y } \text{H}_5\text{-piridina}, \text{H}_3 \text{ y } \text{H}_5\text{-fenilo})$; $7,60-8,00(\text{m}, 5\text{H}, \text{H}_2 \text{ y } \text{H}_6\text{-fenilo}, \text{H}_2 \text{ y } \text{H}_6\text{-piridina}, \text{NH})\text{ppm}$.

IV.3.12. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-metoxibenzamida

Rto. 73%; P.f. 172-175°C (etanol)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_3$

C.-65,10; H.-5,46; N.-10,84

Encontrado

C.-64,86; H.-5,23; N.-10,56

Espectro IR (BrK): $\nu = 3260(\text{NH})$; $1650(\text{C=O})$; $1600, 1500, 1490$ - (Ar); $1260(\text{C-O})$; $1220(\text{N-O}) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 3,75(\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3)$; $4,40(\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $6,85(\text{d}, 2\text{H}, \text{H}_3 \text{ y } \text{H}_5\text{-fenilo})$; $7,15(\text{d}, 2\text{H}, \text{H}_3 \text{ y } \text{H}_5\text{-piridina})$; $7,75(\text{d}, 2\text{H}, \text{H}_2 \text{ y } \text{H}_6\text{-fenilo})$; $8,00(\text{d}, 2\text{H}, \text{H}_2 \text{ y } \text{H}_6\text{-piridina})$; $8,80(\text{t}, 1\text{H}, \text{NH}) \text{ ppm}$.

IV.3.13. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-mesilbenzamida

Rto. 60%; P.f. 243-244°C (metanol)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_4S$

C.-54,89; H.-4,60; N.-9,14; S.-10,45

Encontrado

C.-54,76; H.-4,65; N.-9,40; S.-10,50

Espectro IR (BrK): $\nu = 3100(\text{NH})$; $1650(\text{C=O})$; $1540, 1480(\text{Ar})$; $1310(\text{SO}_2)$; $1230(\text{N-O})$; $1150(\text{SO}_2) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 3,30(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$; $4,50(\text{d}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $7,40(\text{d}, 2\text{H}, \text{H}_3 \text{ y } \text{H}_5\text{-piridina})$; $8,20(\text{m}, 6\text{H}, 4\text{H-fenilo}, \text{H}_2 \text{ y } \text{H}_6\text{-piridina})$; $9,45(\text{t}, 1\text{H}, \text{NH}) \text{ ppm}$.

IV.3.14 N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-nitrobenzamida

Rto. 70%; P.f. 245-246°C (etanol)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_4$

C.-57,13; H.-4,06; N.-15,37

Encontrado

C.-57,11; H.-4,19; N.-15,20

Espectro IR (BrK): ν = 3200(NH); 1660(C=O); 1600,1480(Ar); - 1520,1350(C-NO₂); 1220(N→O) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆): δ = 4,45(d,2H,CH₂); 7,30(d,2H,H₃ y - H₅-piridina); 7,90-8,30(m,6H,4H-fenilo,H₂ y H₆-piridina); - 9,40(t,1H,NH)ppm.

IV.3.15 N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-fenilbenzamida

Rto. 70%; P.f. 220-221°C (etanol)

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{16}N_2O_2$

C.-74,98; H.-5,29; N.-9,20

Encontrado

C.-74,71; H.-5,13; N.-8,99

Espectro IR (BrK): ν = 3320(NH); 1640(C=O); 1530,1485(Ar); - 1240(N→O) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆): δ = 4,40(d,2H,CH₂); 7,15(d,2H,H₃ y - H₅-piridina); 7,20-7,80(m,9H,9H-fenilo); 8,00(d,2H,H₂ y H₆ - piridina); 9,10(t,1H,NH)ppm.

IV.3.16. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-clorobenzamida

Rto. 79%; P.f. 166-168°C (cloroformo-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2O_2Cl$

C.-59,45; H.-4,19; N.-10,67; Cl.-13,49

Encontrado

C.-59,16; H.-4,27; N.-10,44; Cl.-13,69

Espectro IR (BrK): $\nu = 3230(NH)$; $1630(C=O)$; $1590, 1540, 1480$ - (Ar); $1230(N \rightarrow O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 4,45(d, 2H, CH_2)$; $7,20(d, 2H, H_3$ y H_5 -piridina); $7,40(d, 2H, H_3$ y H_5 -fenilo); $7,80(d, 2H, H_2$ y H_6 -fenilo); $8,05(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina)ppm.

IV.3.17. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3-clorobenzamida

Rto. 50%; P.f. 132-135°C (dioxano)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2O_2Cl$

C.-59,45; H.-4,19; N.-10,67; Cl.-13,49

Encontrado

C.-59,35; H.-4,37; N.-10,81; Cl.-13,61

Espectro IR (BrK): $\nu = 3160(NH)$; $1650(C=O)$; $1560, 1540, 1480$ - (Ar); $1225(N \rightarrow O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $7,10-7,50(m, 4H, H_3$ y H_5 -piridina, H_4 y H_5 -fenilo); $7,80(m, 2H, H_2$ y H_6 -fenilo); $8,10(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina); $9,10(t, 1H, NH)$ ppm.

IV.3.18. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-2-clorobenzamida

Rto. 70%; P.f. 222-225°C (etanol)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2O_2Cl$

C.-59,45; H.-4,19; N.-10,67; Cl.-13,49

Encontrado

C.-59,22; H.-4,27; N.-10,69; Cl.-13,27

Espectro IR (BrK): $\nu = 3140(NH)$; $1650(C=O)$; $1590, 1550, 1485$ - (Ar); $1220(N=O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético): $\delta = 4,95(d, 2H, CH_2)$; - $7,30(s, 4H, 4H-fenilo)$; $7,90(d, 3H, H_3$ y H_5 -piridina, NH); $8,55$ - $(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina)ppm.

IV.3.19. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-diclorobenzamida

Rto. 69%; P.f. 210-213°C (etanol)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{10}N_2O_2Cl_2$

C.-52,52; H.-3,36; N.-9,42; Cl.-23,90

Encontrado

C.-52,70; H.-3,60; N.-9,25; Cl.-24,13

Espectro IR (BrK): $\nu = 3340(NH)$; $1660(C=O)$; $1565, 1530, 1480$ (Ar); $1230(N=O)$ cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 4,35(d, 2H, CH_2)$; $7,15(d, 2H, H_3$ y H_5 -piridina); $7,65(m, 3H, 3H-fenilo)$; $8,00(d, 2H, H_2$ y H_6 -piridina); $9,20(t, 1H, NH)$ ppm.

IV.3.20. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-fluorbenzamida

Rto. 60%; P.f. 168-169°C (cloroformo-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{11}N_2O_2F$

C.-63,41; H.-4,47; N.-11,38

Encontrado

C.-63,67; H.-4,51; N.-11,38

Espectro IR (BrK): $\nu = 3230(NH)$; $1640(C=O)$; $1600,1590,1550,-1500,1480(Ar)$; $1240(N-O) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 4,45(d, 2H, CH_2)$; $7,25(m, 4H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina}, H_3 \text{ y } H_5\text{-fenilo})$; $7,90(m, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-fenilo})$; $8,10(d, 2H, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$; $9,10(t, 1H, NH)$ ppm.

IV.3.21. N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-4-trifluormetilbenzamida

Rto. 80%; P.f. 192-193°C (dioxano)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{11}N_2O_2F_3$

C.-56,75; H.-3,71; N.-9,45

Encontrado

C.-56,55; H.-3,91; N.-9,73

Espectro IR (BrK): $\nu = 3240(NH)$; $1660(C=O)$; $1560,1480(Ar)$; $1330(CF_3)$; $1230(N-O)$; $1165,1120(CF_3) \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 4,40(d, 2H, CH_2)$; $7,20(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-fenilo})$; $7,70(d, 2H, H_3 \text{ y } H_5\text{-piridina})$; $8,00(m, 4H, H_2 \text{ y } H_6\text{-fenilo}, H_2 \text{ y } H_6\text{-piridina})$ ppm.

IV.4. REACCION DE LOS N-OXIDOS DE LAS N-PIRIDILMETIL-3,5-DIMETIL -
BENZAMIDAS CON ANHIDRIDO ACETICO

IV.4.1. Reacción del N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilben-
zamida con anhídrido acético

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigeran-
te de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,02 moles) del
N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con 40 ml de an-
hídrido acético y se calientan en baño de agua durante veinte minutos.
Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se -
trata con acetato de etilo, precipitando un sólido que tras sucesivas-
cristalizaciones en benceno-acetato de etilo se identifica como la -
N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(2-piridil)-vinilendiamina.

Rto. 0,7 g (15%); P.f. 238-240°C.

Análisis

Calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_2$

C.-75,60; H.-5,92; N.-11,75

Encontrado

C.-75,80; H.-5,96; N.-11,86

Espectro IR (BrK): ν = 3000(NH); 1650(C=O); 1600,1580,1520
(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,20(s,12H,4CH₃); 6,90(m,6H,2H₃ y
2H₅-piridina,2H₄-fenilo); 7,50(m,8H,2H₂ y 2H₆-fenilo,2H₄-pi-
ridina,2NH); 8,85(m,2H,2H₆-piridina)ppm.

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 476(M^+ 0,2) - 327(100), 298(15), 249(24), 133(79), 105(50), 79(19), 77(11)

De las aguas madres del acetato de etilo por eliminación a presión reducida del disolvente, se obtiene un aceite que se cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente benceno-etanol 95:5, aislándose un producto que cristalizado de ciclohexano se identifica como 3,5-dimetilbenzamida.

Rto. 2 g (69%); P.f. 133°C⁽¹⁵¹⁾.

IV.4.2. Reacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 10 g (0,04 moles) del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con 70 ml de anhídrido acético y se calientan a reflujo durante 1,5 horas. Al eliminar el anhídrido acético a presión reducida se obtiene un aceite que se cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente benceno-etanol 9:1, aislándose cuatro fracciones sucesivas (CCF)

Fracción a: Se aísla un producto que cristalizado de acetato de etilo se identifica como la 2-acetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-piridina (R_f = 0,42, benceno-etanol 9:1)

Rto. 1 g (9%); P.f. 167°C

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O_3$

C.-68,43; H.-6,08; N.-9,39

Encontrado

C.-68,14; H.-6,12; N.-9,32

Espectro IR (BrK): ν = 3160(NH); 1685(C=O, ester); 1660(C=O, amida); 1580, 1560(Ar); 1270(C-O, ester) cm^{-1} .

Espectro RMN (d-acetona 99,5% + S_2C , 90 MHz): δ = 2,20(s, 3H, -COCH₃); 2,30(s, 6H, 2CH₃); 4,60(s, 2H, CH₂); 6,20(t, H₅-piridina); 7,10(s, 1H, H₄-fenilo); 7,20(s, H₂ y H₆-fenilo); 7,30(m, 2H, H₄ y H₆-piridina)ppm.

Fracción b: Se aísla un producto que cristalizado de metanol-agua se identifica como 3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona (R_f = 0,2 benceno-etanol 9:1).

Rto. 2,1 g (21%); P.f. 218-220°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

C.-70,29; H.-6,29; N.-10,93

Encontrado

C.-70,00; H.-6,39; N.-10,72

Espectro IR (BrK): ν = 3270(NH); 3000-2500(OH, α -piridonas); 1650(C=O, piridona); 1630(C=O, amida); 1600, 1560, 1540(Ar) cm^{-1}

Espectro RMN (d-acetona 100% + S_2C , 90 MHz): δ = 2,30(s, 6H, 2CH₃); 4,30(s, 2H, CH₂); 6,20(t, 1H, H₅-piridona); 7,10(s, 1H, H₄-fenilo); 7,40(m, 2H, H₄ y H₆-piridona); 7,50(s, 2H, H₂ y H₆-fenilo)ppm.

Fracción c: Se aísla un producto que cristalizado de agua se identifica como 5-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona ($R_f = 0,14$, benceno-etanol).

Rto. 1 g (10%); P.f. 195-197°C.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_2$

C.-70,29; H.-6,29; N.-10,93

Encontrado

C.-70,27; H.-6,31; N.-10,63

Espectro IR (BrK): $\nu = 3380(\text{NH})$; 3200-2500(OH, α -piridona); - 1680(C=O, piridona); 1650(C=O, amida); 1600, 1530(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (d-acetona 99% + S_2C 90MHz): $\delta = 2,40(\text{s}, 6\text{H}, - 2\text{CH}_3)$; 4,30(m, 2H, CH_2); 6,30(d, 1H, H_3 -piridona); 7,10(s, 1H, - H_4 -fenilo); 7,50(m, 4H, H_2 y H_6 -fenilo, H_4 y H_6 -piridona)ppm.

Fracción d: Se obtiene 1,3 g (13%) del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida ($R_f = 0,12$, benceno-etanol 9:1); P.f. 168 - 169°C (agua)

IV.4.2.1. Síntesis de 3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona

3-ciano-2-piridona

A una solución homogénea obtenida por calefacción a 50°C durante veinte minutos de 8,2 g (0,05 moles) del dimetilacetal del aldehído malónico con 20 ml de ácido clorhídrico 0,5N, se le agregan en - frío 8 ml aproximadamente de trietilamina hasta pH alcalino y a conti-

nuación una solución de 4,5 g (0,05 moles) de cianacetamida en 20 ml - de agua. Dicha mezcla de reacción se mantiene dos horas a temperatura ambiente, se calienta a 60°C durante otras dos horas y en baño de agua una hora más. Se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo obtenido se trata en frío con una mezcla de éter-etanol absoluto, precipitando un sólido amarillo cristalino que se lava con la misma mezcla; Rto. - 3,45 g (57%); P.f. 224-225°C (etanol), coincidente con el de la bibliografía⁽¹⁴³⁾.

clorhidrato de 3-aminometil-2-piridona

En un hidrogenador tipo Parr, se ponen 7,1 g (0,06 moles) de 3-ciano-2-piridona en 500 ml de etanol, 17 ml de ácido clorhídrico 2N- y 5 g de paladio sobre carbono al 10%. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y al eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un residuo (P.f. 181-184°C) que se utiliza sin purificar para la siguiente reacción.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto - de agitador magnético, tubo de cloruro cálcico y termómetro de baja - temperatura, se ponen 1,5 g (0,01 moles) de ácido 3,5-dimetilbenzoico, 25 ml de acetona anhidra y 2 g (0,02 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a -10°C y a continuación se agregan poco a poco y con agitación 1,1 g (0,01 moles) de cloroformiato de etilo, procura - do que la temperatura no suba de -10°C. Una vez terminada la adición, - se mantiene agitando durante una hora a la misma temperatura. A conti - nuación se añade de una vez 1,6 g (0,01 moles) del clorhidrato de 3 -

aminometil-2-piridona, disueltos en 10 ml de agua, agitándose media hora más a temperatura ambiente. Se evapora la acetona, se alcaliniza con sosa al 10% y se elimina la trietilamina a presión reducida, precipitando la 3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona; Rto. 1 g (39%) P.f. 218-220°C (metanol-agua).

IV.4.3. Reacciones del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético.

IV.4.3.1. Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 100°C.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,02 moles) del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con 50 ml de anhídrido acético y se calientan en baño de agua durante veinte minutos. De la mezcla de reacción una vez fría precipita un sólido que cristalizado de éter-éter de petróleo se identifica como la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida; Rto. 3 g (52%); P.f. 133-135°C.

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O_3$

C.-68,43; H.-6,08; N.-9,39

Encontrado

C.-68,34; H.-6,04; N.-9,10

Espectro IR (BrK): ν = 3280(NH); 1730(C=O, ester); 1650(C=O, amida); 1600,1510(Ar); 1230(C-O, ester) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 2,10(s,3H, COCH_3); 2,25(s,6H, 2CH_3); 6,95(s,1H,CH); 7,00-7,30(m,5H,3H-fenilo, H_3 y H_5 -piridina); - 7,40(m,1H,NH); 8,40(d,2H, H_2 y H_6 -piridina)ppm.

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 298(M^+ ,1), - 239(16), 133(100), 105(36), 79(10), 77(10).

Cromatografía de la N[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida

4 g de N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida - se cromatografían en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente benceno-etanol 9:1, aislándose tres fracciones sucesivas (CCF).

Fracción a: Se aísla un producto que cristalizado de ciclohexano se identifica como N-[(α -etoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida (R_f = 0,28, benceno-etanol 9:1); Rto. 1 g (26%); P.f. 99-100°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

C.-71,97; H.-7,04; N.-9,79

Encontrado

C.-72,15; H.-7,15; N.-9,61

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1650(C=O); 1600,1520(Ar); - 1100(C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD , 90 MHz): δ = 1,30(t,3H, CH_3 -éter); 2,30 - (s,6H, 2CH_3 -Ar); 3,80(m,2H, CH_2); 6,60(s,1H,CH); 7,20(s,1H, H_4 -fenilo); 7,45(s,2H, H_2 y H_6 -fenilo); 7,55(d,2H, H_3 y H_5 -piridina); 8,60(d,2H, H_2 y H_6 -piridina)ppm.

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 284(M^+), 255 -

(19), 240(23), 133(100), 108(10), 105(18).

Fracción b: Constituida por una mezcla de 4-piridinaldehído (CCF con testigo), el producto de la fracción a y algo de la fracción siguiente (c). 2 g.

Fracción c: Se aísla un producto que cristalizado de ciclohexano, se identifica como 3,5-dimetilbenzamida ($R_f = 0,21$, benceno-etanol 9:1); Rto. 1 g (50%).

IV.4.3.2. Hidrólisis parcial de la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida

A una solución de 1,5 g (5 mmoles) de N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden lentamente 40 ml de agua procurando que no aumente la temperatura. Al cabo de cinco a diez minutos comienzan a precipitar unas agujas blancas de un compuesto que se identifica como N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida. Rto. 1,28 g (99%); P.f. 146-148°C.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_2$

C.-70,29; H.-6,29; N.-10,93

Encontrado

C.-70,20; H.-6,28; N.-10,70

Espectro IR (BrK): $\nu = 3240(\text{NH})$; 3200-2700(OH); 1640(C=O); -1600,1525(Ar); 1330,1050(C-O) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): $\delta = 2,40(\text{s}, 6\text{H})$,

2CH₃); 7,05(s,1H,CH); 7,30(s,1H,H₄-fenilo); 7,40(s,2H,H₂ y H₆-fenilo); 8,45(d,2H,H₃ y H₅-piridina); 8,90(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 256(M⁺), 149-(64), 133(100), 107(75), 105(60), 77(40).

IV.4.3.3. Reacción de la N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con etanol

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 4 g (0,013 moles) de N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con 40 ml de etanol absoluto y 0,5 g de gel de sílice. Se calienta a reflujo durante cinco horas. Se filtra la gel de sílice y al eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un sólido que se cristaliza de ciclohexano hasta punto de fusión constante y se identifica como la N-[(α-etoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida. Rto. 3 g (79%).

IV.4.3.4. Reacción de la N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con alcohol isopropílico

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,017 moles) de N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con 50 ml de isopropanol y 0,5 g de gel de sílice. Se calienta a reflujo durante cinco horas. Se filtra la gel de sílice y al eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía

en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente benceno-iso - propanol 9:1, aislándose un producto que se identifica como la N-[(α - isopropoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida; Rto. 2,5 g (50%); P. f. 84-85°C (ciclohexano)

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_2$

C.-72,45; H.-7,43; N.-9,38

Encontrado

C.-72,70; H.-7,25; N.-9,54

Espectro IR (BrK): ν = 3240(NH); 1640(C=O); 1600,1520(Ar) ; 1090(C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD): δ = 1,20(m,6H,O-C-(CH_3)₂); 2,30(s,6H, 2 CH_3 -Ar); 3,90(m,1H,-CH-(Me)₂); 6,50(s,1H,CH-Py); 7,00(s,1H, H₄-fenilo); 7,10-7,30(m,4H,H₂ y H₆-fenilo,H₃ y H₅-piridina); 8,30(d,2H,H₂ y H₆-piridina)ppm.

IV.4.3.5. Reacción de la N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetil - benzamida con anhídrido acético

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 2 g (8 mmoles) de N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con 20 ml de anhídrido acético y se calientan en baño de agua durante veinte minutos. De la mezcla de reacción una vez fría precipita un sólido que cristalizado en éter-éter de petróleo se identifica como la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida; Rto. 2 g (87%).

IV.4.3.6. Hidrólisis de la N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, se ponen 1,5 g (6 mmoles) de N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con 40 ml de agua, calentándose a reflujo durante dos horas. Al enfriar precipita un sólido (0,7 g), cuyos análisis y datos espectroscópicos coinciden con los de la 3,5-dimetilbenzamida.

A 10 ml de las aguas madres de reacción se añaden unas gota de fenilhidrazina, obteniéndose un precipitado que se identifica como la fenilhidrazona del aldehído isonicotínico; P.f. 178-179°C (etanol) (151).

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{11}N_3$

C.-73,07; H.-5,62; N.-21,30

Encontrado

C.-72,78; H.-5,61; N.-20,04

A otros 10 ml de las aguas madres de reacción, se añaden 5 ml de ácido pícrico. Al enfriar precipita el picrato del aldehído isonicotínico; P.f. 168-169°C (agua) (151).

Análisis

Calculado para $C_{12}H_8N_4O_8$

C.-42,86; H.-2,40; N.-16,66

Encontrado

C.-43,11; H.-2,39; N.-16,77

IV.4.3.7. Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,02 moles) del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con 35 ml de anhídrido acético y se calientan a reflujo durante 1,5 horas. El sólido-formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se identifica como la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina; Rto. 1,95 g (42%); P.f. > 290°C (N,N-dimetilformamida-agua).

Análisis

Calculado para $C_{30}H_{30}N_4O_2$

C.-75,28; H.-6,31; N.-11,70

Encontrado

C.-75,16; H.-6,41; N.-11,90

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1630(C=O); 1600,1520(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoroacético, 90 MHz): δ = 2,30(s, 12H 4CH₃); 6,80(s, 2H, 2CH); 7,20(s, 4H, 2H₂ y 2H₆-fenilo); 7,35(s, 2H, 2H₄-fenilo); 8,60(d, 4H, 2H₃ y 2H₅-piridina); 8,90(d, 4H, 2H₃ y 2H₅-piridina)ppm.

Espectro de masas, m/e: 478(M⁺), 240, 133, 105, 77.

Las aguas madres de lavado y de cristalización se unen y se eliminan a presión reducida, formándose un sólido que se identifica como la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina; Rto. 1 g (22%); P.f. 280-282°C (N,N-dimetilformamida-agua)

Análisis

Calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_2$

C.-75,60; H.-5,92; N.-11,75

Encontrado

C.-75,35; H.-5,87; N.-11,78

Espectro IR (BrK): ν = 3200(NH); 1650(C=O); 1600,1510,1490 - (Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD , 90 MHz): δ = 2,39(s,12H,4 CH_3); 7,18 y 7,45(dos dobletes correspondientes a 4 hidrógenos de la posición β de la piridina en la mezcla de los compuestos cis y trans); 7,28(s,2H,2H_{para}-fenilo); 7,55(s,2H,2H_{orto}-fenilo); 7,63(s,2H,2H_{orto}-fenilo); 8,46 y 8,59(dos dobletes correspondientes a 4 hidrógenos de la posición α de la piridina en la mezcla de los compuestos cis y trans)ppm.

Espectro de masas, m/e: 476(M^+), 327, 133, 105, 79, 77.

IV.4.3.8. Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C en presencia de peróxido de benzoilo

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,02 moles) de N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 0,4 g de peróxido de benzoilo y 35 ml de anhídrido acético. Se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se cristaliza de N,N-dimetilformamida, rindiendo 2,0 g (43%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina.

De las aguas madres, se obtienen 0,95 g (21%) de N,N'-di-(3

5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina.

IV.4.3.9. Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C en presencia de hidroquinona

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,02 moles) del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 0,4 g de hidroquinona y 35 ml de anhídrido acético. Se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y rinde 1,93 g (42%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina.

De las aguas madres, se obtienen 1 g (22%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina.

IV.4.3.10. Hidrólisis de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, se ponen 2 g (4 mmoles) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina y 200 ml de ácido sulfúrico al 30%. Se calienta a reflujo durante seis horas. El sólido formado se filtra y se identifica como ácido 3,5-dimetilbenzoico; Rto. 0,8 (64%); P.f. - 170°C (etanol-agua)⁽¹⁵¹⁾.

Las aguas madres se alcalinizan con hidróxido sódico al 30%, precipitando un sólido, el cual junto con las aguas madres se extrae -

con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico y por eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que cristaliza al añadir éter de petróleo; Rto. 0,9 g (66%) de 2-(3,5-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-imidazolina-2; P.f. > 275°C (benceno-éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{21}H_{20}N_4$

C.-76,80; H.-6,14; N.-17,06

Encontrado

C.-76,94; H.-6,16; N.-17,14

Espectro IR (BrK): ν = 3200(NH); 1600,1570,1500(C=C y C=N) - cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6): δ = 2,30(s,6H,2CH₃); 4,70(s,2H,H₄ y H₅-imidazolina); 7,00-7,25(m,5H,H₄-fenilo,2H₃ y 2H₅-piridina); 7,50(s,2H,H₂ y H₆-fenilo); 8,40(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 328(M⁺), 324 (100), 223(72), 207(50), 206(19), 194(19), 180(14).

IV.4.3.11. Hidrólisis de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, se ponen 2 g (4 mmoles) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina y 200 ml de ácido sulfúrico al 30%. Se calienta a reflujo durante seis horas y el sólido formado se filtra obteniendo 0,75 g (60%) de ácido 3,5-dimetilbenzoico.

Las aguas madres se alcalinizan con hidróxido sódico al 30%

precipitando un sólido que se identifica como el 2-(3',5'-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-imidazol; Rto. 0,85 g (63%); P.f. > 275°C (acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $C_{21}H_{18}N_4$

C.-77,27; H.-5,55; N.-17,16

Encontrado

C.-77,29; H.-5,54; N.-17,24

Espectro IR (BrK): $\nu = 3200-2500$ (banda ancha, NH); 1600 (C=C y C=N) cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,30$ (s, 6H, 2CH_3); 6,95 (s, 1H, NH); 7,25-7,35 (m, 5H, H_4 -fenilo, 2H_3 y 2H_5 -piridina); 7,60 (s, 2H, H_2 y H_6 -fenilo); 8,40 (d, 4H, 2H_2 y 2H_6 -piridina) ppm.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 326 (M^+ , 100), -325 (67), 167 (11).

IV.4.3.12. Hidrogenación de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina

En un hidrogenador tipo Parr, se ponen 2 g (4 mmoles) de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina disueltos en 200 ml de N,N-dimetilformamida y 0,5 g de paladio sobre carbono al 10%. Se hidrogena a una presión de 44 p.s.i. (2,9 atms.) y a temperatura ambiente. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y al concentrar el disolvente cristaliza la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina; Rto. 1,9 g (99%).

IV.4.3.13. Reacción de la N[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,02 moles) de N-[(α -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con 35 ml de anhídrido acético y se calientan a reflujo durante 1,5 horas. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se identifica como N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina; Rto. 2 g (43%).

IV.4.3.14. Fotólisis de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

Se irradia una disolución de 1 g (4 mmoles) de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida en 10 ml de anhídrido acético durante tres horas con una lámpara de mercurio de baja presión Hanovia 679A36. Al cabo de este tiempo se forma un precipitado que se filtra, se lava con acetato de etilo y se identifica como la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina; Rto. 0,5 g (50%).

IV.5. SINTESIS DE N,N'-DIACIL-1,2-DI-(4-PIRIDIL)-ETILENDIAMINAS

IV.5.1. Método general

En un matraz de una boca de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-amida correspondiente con 35 ml de anhídrido acético y se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo y se cristaliza de la forma habitual.

IV.5.2. N,N'-diacetil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1 g (20%); P.f. > 290°C (N,N-dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{18}N_4O_2$

C.-64,41; H.-6,08; N.-18,78

Encontrado

C.-64,17; H.-6,13; N.-18,63

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1650(C=O); 1600,1540(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 2,00(s,6H, 2CH₃); 6,20(s,2H,2CH); 8,35(d,4H,2H₃ y 2H₅-piridina); 8,90 - (d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 151(12), 150 (74), 149(8), 108(16), 107(100), 80(13).

IV.5.3. N,N'-di-(n-propilacetil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 2 g (43%); P.f. >290°C (etanol)

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{42}N_4O_2$

C.-72,06; H.-9,07; N.-12,00

Encontrado

C.-72,31; H.-8,94; N.-11,68

Espectro IR (BrK): $\nu = 3300(\text{NH})$; $1640(\text{C=O})$; $1600, 1535, 1500$ (Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 100 MHz): $\delta = 0,70-1,0$ (m, 12H, 4CH₃); $1,20-1,60$ (m, 16H, 8CH₂); $2,20$ (m, 2H, 2CHCO); $6,35$ (m, 2H, 2CH-Py); $7,85$ (m, 2H, 2NH); $8,20$ (d, 4H, 2H₃ y 2H₅-piridina); $8,45$ (d, 4H, 2H₂ y 2H₆-piridina) ppm.

IV.5.4. N,N'-di-(fenilacetil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1 g (22%); P.f. >290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_2$

C.-74,64; H.-5,81; N.-12,43

Encontrado

C.-74,59; H.-5,86; N.-12,37

Espectro IR (BrK): $\nu = 3320(\text{NH})$; $1650(\text{C=O})$; $1600, 1530, 1500$ (Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): $\delta = 3,65$ (d, 4 2CH₂); $6,25$ (d, 2H, 2CH-); $7,10$ (m, 4H, 2H₂ y 2H₆-fenilo); $7,40$ (6H, 2H₃, 2H₄ y 2H₅-fenilo); $8,25$ (m, 4H, 2H₃ y 2H₅-piridina); $8,75$ (m, 4H, 2H₂ y 2H₆-piridina) ppm.

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 450(M^+), 227 (17), 226(99), 208(15), 107(100), 92(23), 91(77).

IV.5.5. N,N'-dibenzoil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,2 g (26%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{22}N_4O_2$

C.-73,91; H.-5,24; N.-13,26

Encontrado

C.-74,01; H.-5,15; N.-12,97

Espectro IR (BrK): ν = 3340(NH); 1635(C=O); 1600,1580,1520,-1490(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 6,80(s,2H, 2CH); 7,50-7,80(m,10H,10H-fenilo); 8,70(d,4H,2H₃ y 2H₅-piridina); 9,00(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 213(26), 212 (100), 211(18), 107(88), 105(96), 77(74).

IV.5.6. N,N'-di-(4-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 2 g (44%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_2$

C.-74,64; H.-5,81; N.-12,43

Encontrado

C.-74,39; H.-6,08; N.-12,60

Espectro IR (BrK): ν = 3220(NH); 1640(C=O); 1600,1530,1500 - (Ar) cm^{-1} .

Espectro de masas , m/e (intensidad relativa): 227(13), 226(75), 120(15), 119(100), 107(50), 91(43), 73(29).

IV.5.7. N,N'-di-(3-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,9 g (41%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida-agua)

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_2$

C.-74,64; H.-5,81; N.-12,43

Encontrado

C.-74,87; H.-5,63; N.-12,60

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1640(C=O); 1600,1530(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético + d-acetona, 90 MHz): δ = 2,00(s,6H,2CH₃); 6,40(s,2H,2CH); 7,00(d,8H,8H-fenilo); - 8,25(d,4H,2H₃ y 2H₅-piridina); 8,65(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina) ppm.

IV.5.8. N,N'-di-(2-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,8 g (39%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_2$

C.-74,64; H.-5,81; N.-12,43

Encontrado

C.-74,80; H.-5,75; N.-12,62

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1630(C=O); 1595,1520(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético 99% + d-acetona 99%,

90 MHz): δ = 1,90(s,6H,2CH₃); 6,40(s,2H,2CH); 6,65-7,20(m, - 8H,8H-fenilo); 8,45(d,4H,2H₃ y 2H₅-piridina); 8,65(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

IV.5.9. N,N'-di-(4-tercbutilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiami-
na

Rto. 3,3 g (70%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para C₃₄H₃₈N₄O₂

C.-76,37; H.-7,16; N.-10,47

Encontrado

C.-76,30; H.-6,89; N.-10,53

Espectro IR (BrK): ν = 3280(NH); 1650(C=O); 1610,1590,1520,- 1500(Ar) cm⁻¹.

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 1,35(s, - 18H,2C(CH₃)₃); 4,20(s,2H,2CH); 7,75(c,8H,8H-fenilo); 8,15(d, 4H,2H₃ y 2H₅-piridina); 8,80(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

IV.5.10. N,N'-di-(4-metoxibenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 2 g (44%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida-agua)

Análisis

Calculado para C₂₈H₂₆N₄O₂

C.-69,69; H.-5,43; N.-11,61

Encontrado

C.-69,31; H.-5,14; N.-11,41

Espectro IR (BrK): ν = 3260(NH); 1640(C=O); 1610,1530,1500 - (Ar); 1260(C-O) cm⁻¹.

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 3,97(s,6H, 2OCH₃); 6,70(s,2H,2CH); 7,15(m,4H,2H₃ y 2H₅-fenilo); 7,70 - 8,90(m,12H,2H₂ y 2H₆-fenilo,2H₃y 2H₅-piridina,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

IV.5.11. N,N'-di-(4-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 3 g (64%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida-metanol)

Análisis

Calculado para C₂₈H₂₆N₄O₆S₂

C.-58,12; H.-4,53; N.-9,68; S.-11,09

Encontrado

C.-57,93; H.-4,26; N.-9,39; S.-11,09

Espectro IR (BrK): ν = 3240(NH); 1650(C=O); 1580,1520(Ar); - 1310,1150(SO₂) cm⁻¹.

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 3,29(s,6H, 2CH₃); 6,78(s,2H,2CH); 8,00-8,95(m,16H,8H-fenilo y 8H-piridina)ppm.

IV.5.12. N,N'-di-(4-nitrobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 2,5 g (54%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida-agua)

Análisis

Calculado para C₂₆H₂₀N₆O₆

C.-60,93; H.-3,93; N.-16,40

Encontrado

C.-60,80; H.-4,04; N.-16,11

Espectro IR (BrK): ν = 3340(NH); 1650(C=O); 1600,1550(Ar); - 1350(C-NO₂) cm⁻¹.

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 6,70(s, 2H, 2CH); 7,73-8,95(m, 16H, 8H-fenilo y 8H-piridina) ppm.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 257(42), 150(100), 120(83), 107(30), 104(58), 92(29), 73(75).

IV.5.13. N,N'-di-(4-fenilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,9 g (40%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{38}H_{30}N_4O_2$

C.-79,41; H.-5,26; N.-9,75

Encontrado

C.-79,20; H.-5,44; N.-10,04

Espectro IR (BrK): ν = 3340(NH); 1630(C=O); 1520,1510,1480 - (Ar) cm^{-1} .

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 288(13), 181(100), 153(27), 152(33), 105(15), 93(21), 73(57).

IV.5.14. N,N'-di-(4-clorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,8 g (39%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{20}N_4O_2Cl_2$

C.-63,54; H.-4,07; N.-11,40; Cl.-14,46

Encontrado

C.-63,42; H.-4,24; N.-11,13; Cl.-14,71

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1630(C=O); 1595,1520(Ar) - cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 6,67(s, 2H,

2CH); 7,50(c,8H,8H-fenilo); 8,60(d,4H,2H₃ y 2H₅-piridina); -
8,95(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

IV.5.15. N,N'-di-(3-clorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,7 g (37%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida-agua)

Análisis

Calculado para C₂₆H₂₀N₄O₂Cl₂

C.-63,54; H.-4,07; N.-11,40; Cl.-14,46

Encontrado

C.-63,36; H.-4,30; N.-11,26; Cl.-14,30

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1635(C=O); 1590,1530(Ar)
cm⁻¹.

Espectro RMN (ácido trifluoracético 99% + d-acetona 99%, 9
MHz): δ = 6,20(s,2H,2CH); 6,80-7,10(m,8H,8H-fenilo); 8,10
(d,4H,2H₃ y 2H₅-piridina); 8,45(d,4H,2H₂ y 2H₆-piridina)ppm

IV.5.16. N,N'-di-(2-clorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,8 g (39%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para C₂₆H₂₀N₄O₂Cl₂

C.-63,54; H.-4,07; N.-11,40; Cl.-14,46

Encontrado

C.-63,42; H.-4,15; N.-11,48; Cl.-14,66

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1640(C=O); 1590,1525(Ar)
cm⁻¹.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 248(22), 24
(12), 246(86), 141(33), 139(100), 111(22), 107(52), 105(16)

93(16).

IV.5.17. N,N'-di-(3,5-diclorobenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiami-
na

Rto. 1,8 g (38%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{18}N_4O_2Cl_4$

C.-55,71; H.-3,21; N.-10,00; Cl.-25,35

Encontrado

C.-55,51; H.-3,50; N.-10,20; Cl.-25,09

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1640(C=O); 1600,1565,1530 -
(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético 99%, 90 MHz): δ = 6,75 -
(s, 2H, 2CH); 7,55-7,75(m, 6H, 6H-fenilo); 8,65(d, 4H, 2H₃ y 2H₅ -
piridina); 9,00(d, 4H, 2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

IV.5.18. N,N'-di-(4-fluorbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina

Rto. 1,5 g (33%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida-meta -
nol)

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{20}N_4O_2F_2$

C.-68,12; H.-4,36; N.-12,22

Encontrado

C.-67,94; H.-4,14; N.-12,44

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1650(C=O); 1600,1520,1500 -
(Ar) cm^{-1} .

Espectro RMN (ácido trifluoracético 99% + d-acetona 99%, 90

MHz): δ = 6,80(s, 2H, 2CH); 7,00(d, 4H, 2H₃ y 2H₅-fenilo); 7,60-(m, 4H, 2H₂ y 2H₆-fenilo); 7,85(d, 4H, 2H₃ y 2H₅-piridina); 8,50(d, 4H, 2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

IV.5.19. N,N'-di-(4-trifluormetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilen -
diamina

Rto. 1,8 g (38%); P.f. > 290°C (N,N -dimetilformamida)

Análisis

Calculado para C₂₈H₂₀N₄O₂F₆

C.-60,21; H.-3,58; N.-10,08

Encontrado

C.-60,03; H.-3,50; N.-9,95

Espectro IR (BrK): ν = 3300(NH); 1640(C=O); 1600,1540(Ar); -
1330,1160,1130(CF₃) cm⁻¹.

Espectro RMN (ácido trifluoracético, 90 MHz): δ = 6,80(s, 2H, 2CH); 7,80(s, 8H, 8H-fenilo); 8,60(d, 4H, 2H₃ y 2H₅-piridina); -
8,95(d, 4H, 2H₂ y 2H₆-piridina)ppm.

Espectro de masas, m/e (intensidad relativa): 280(53), 173
(100), 145(46), 107(38), 73(17).

V. CONCLUSIONES

1.- Debido a la gran actividad farmacológica de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, se ha preparado una serie de derivados de la misma, modificando los sustituyentes del fenilo, con objeto de conocer la relación entre la estructura química y la actividad biológica.

2.- Se ha llegado a una ecuación matemática que correlaciona la toxicidad aguda de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias para sustituidas, - representada por la expresión:

$$pDL_{50} = 0,2441x + 0,1110 ID + 2,7725$$

n=11 r=0,919 s=0,127

3.- Se ha obtenido la siguiente ecuación matemática:

$$lgA = 0,2865 F + 0,0015 MR^2 - 0,0209 MR + 1,8719$$

n=10 r=0,903 s=0,035

que correlaciona la actividad de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias para sustituidas, en forma de logaritmo del tanto por ciento de disminución de la actividad espontánea a una dosis común de 72 mg/Kg i.p.en ratón.

4.- Cuando se aplican las dos ecuaciones anteriores para determinar e

compuesto óptimo de dicha serie, se llega a la conclusión de que -
corresponde a la N-(4-piridilmetil)-4-fenilsulfonilaminobenzamida,
que una vez sintetizada se ha podido comprobar que posee una acti-
vidad depresora de la actividad espontánea análoga a la del proto-
tipo, la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y una toxicidad -
prácticamente nula.

5.- Se han preparado los N-óxidos de la N-(2-piridilmetil), N-(3-piri-
dilmetil) y N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, ya descritos-
en un trabajo anterior, para estudiar su actividad frente al anhí-
drido acético.

6.- El N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida reacciona
con anhídrido acético para formar los derivados α -acetoxilados en-
el anillo de piridina, de los que solo se ha podido aislar como -
tal el sustituido en 2, aunque si sus productos de hidrólisis, la-
3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona y la 5-(3,5-dimetilben-
zoilaminometil)-2-piridona. Para poder distinguir y confirmar la -
estructura de ambas, se llevó a cabo la síntesis inequívoca de la-
3-(3,5-dimetilbenzoilaminometil)-2-piridona, cuyos datos analíti-
cos y espectroscópicos eran absolutamente coincidentes.

7.- La reacción del N-óxido de la N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenza-
mida con anhídrido acético conduce a la N,N'-di-(3,5-dimetilben -

zoil)-1,2-di-(2-piridil)-vinilendiamina y la 3,5-dimetilbenzamida, lo que supone una transposición del grupo acetoxilo a la cadena metilénica, presumiblemente por un mecanismo análogo al que tiene lugar con el 4-piridilmetil derivado.

- 8.- El N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida reacciona con anhídrido acético de forma diferente según las condiciones de reacción. Así, cuando la reacción se lleva a cabo a 100°C, predomina la transposición iónica a la cadena metilénica, dando lugar a la formación de la N-[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, la cual da fácilmente reacciones de S_N con compuestos hidroxilados.

Cuando la reacción con el anhídrido acético se realiza a reflujo (~140°C), se obtienen la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina y la mezcla de los dos isómeros Z y E de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di(4-piridil)-vinilendiamina. La formación del primero apunta hacia un mecanismo homolítico vía radicales enjaulados, ya que en presencia de catalizadores generadores de radicales o de inhibidores de los mismos, no se modifica el rendimiento de la reacción. Una prueba adicional a favor del mecanismo homolítico se fundamenta en el hecho de que cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones fotoquímicas se forman los mismos productos finales.

- 9.- Para profundizar en el mecanismo de la reacción a 140°C, se trató la N[(α -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C, llegándose a los mismos resultados que cuando

se parte del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida lo que justificaría la intervención de este compuesto, que por ruptura homolítica formaría un radical intermedio de naturaleza resonante que se dimerizaría para dar lugar a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina. Una vez formada ésta y mediante una reacción de transferencia seguida de desproporción radicalicas, se formaría la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina.

10.-La hidrogenación de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina en presencia de Pd/C, da lugar a la formación de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina con rendimiento prácticamente cuantitativo, lo que demuestra la relación estructural que existe entre ambos compuestos.

11.-Para confirmar la estructura de la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina se realizó una hidrólisis parcial del compuesto en medio ácido, formándose el ácido 3,5-dimetilbenzoico y la 2-(3',5'-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-imidazolina-2, cuyos datos analíticos y espectroscópicos se corresponden con la fórmula propuesta.

12.-En las mismas condiciones, la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-vinilendiamina, se hidroliza dando lugar a ácido 3,5 -

dimetilbenzoico y 2-(3',5'-dimetilfenil)-4,5-di-(4'-piridil)-imidazol, cuya estructura fué confirmada por los datos analíticos y espectroscópicos.

13.-Con objeto de conocer la generalidad de la reacción de dimerización radicalica, se han preparado los N-óxidos de las N-(4-piridilmetil)-amidas, conduciendo todos ellos a la formación de las N,N'-diacil-1,2-(4-piridil)-etilendiaminas esperadas.

14.-En el screening ciego, la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina presentó una acción analgésica central muy intensa

15.-La aplicación del método de Hansch-Fujita a las N,N'-diacil-1,2-di-(4-piridil)-etilendiaminas para-fenilsustituídas condujo a la ecuación:

$$\lg A = 0,1135\sigma - 0,0053\pi + 0,0635$$

n=8 r=0,930 s=0,063

que correlaciona la acción analgésica determinada por el parámetro electrónico, σ , y de lipofilia, π . De acuerdo con esta ecuación se deduce que el compuesto más activo de la serie sería la N,N'-di-(4-metilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etilendiamina, coincidiendo la

actividad teórica con la actividad observada, lo que a su vez confirma el carácter predictivo de dicha ecuación.

VI. BIBLIOGRAFIA

- (1) C.M.Roldán, M.F.Braña y J.M.Castellano, *Pat.Esp.*, N° 404.299 (1972)
- (2) M.F.Braña, J.M.Castellano y F.P.Rabadán, *Arch.de Farmacol. y Toxicol.*, IV, 237 (1978)
- (3) M.Polonovski, *Bull.Soc.Chim.France*, 41, 1190 (1927)
- (4) R.Graf, G.Perathoner y M.Tatzel, *J.Prakt.Chem.*, 146, 88 (1936)
- (5) U.S. 912,496 (a American Cyanamid Co.) (1962)
- (6) J.H.Hankovszky y K.Hideg, *J.Med.Chem.*, 9, 151 (1966)
- (7) J.Sam, *J.Pharm.Sci.*, 56(9), 1202 (1967)
- (8) W.A.Callahan, E.M.Glenn, D.L.Rector, (Upjohn Co.) *Ger Offen* 2,460,756 (1975)
- (9) W.D.Roll, U.S. 4,035,373 (1977)
- (10) T.Cohen, G.L.Deets, *J.Am.Chem.Soc.*, 94(3), 932-938 (1972)
- (11) A.R.Katritky y J.M.Lagowski, *Chemistry of the Heterocyclic N-oxides*, Academic Press, London (1971)
- (12) E.Ochiai, *Aromatic Amine Oxides*, Elsevier Pub., Amsterdam (1967)

- (13) R.A.Abramovitch y J.G.Saha, *Advanced in Heterocyclic Chemistry*, editado por A.R.Katritky y A.J.Boulton, Vol.6, p.229, Academic Press, New York (1966)
- (14) M.Katada, *J.Pharm.Soc.Japan*, 67, 51 (1947); *C.A.*, 45, 9536d (1951)
- (15) V.Boekelhelde y W.J.Linn, *J.Am.Chem.Soc.*, 76, 1286 (1954)
- (16) G.Kobayashi y S.Furukawa, *Pharm.Bull.*, 1, 347 (1953); *C.A.*, 49, 10948e (1955)
- (17) O.H.Bullit y J.T.Maynard, *J.Am.Chem.Soc.*, 76, 1370 (1954)
- (18) J.A.Berson y T.Cohen, *J.Am.Chem.Soc.*, 77, 1281 (1955)
- (19) S.Oae y K.Ogino, *Heterocycles*, 6, 583 (1977)
- (20) C.W.Muth y R.S.Darlak, *J.Org.Chem.*, 30, 1909 (1965)
- (21) J.H.Markgraf, H.B.Brown, Jr., S.C.Mohr y R.C.Peterson, *J.Am.Chem.Soc.* 85, 958 (1963)
- (22) S.Oae y S.Kozuka, *Tetrahedron*, 20, 2691 (1964)
- (23) S.Oae y S.Kozuka, *Tetrahedron*, 21, 1970 (1965)
- (24) G.Kobayashi y S.Furukawa, *Chem, Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1, 347 (1953)

- (25) C.W.Muth, R.S.Darlak, W.H.English y A.T.Hammer, *Analytical Chem.*, 34, 1163 (1962)
- (26) a) V.J.Traynelis y P.L.Pacini, *J.Am.Chem.Soc.*, 86, 4917 (1964)
b) V.J.Traynelis, A.I.Gallagher y R.F.Martello, *J.Org.Chem.*, 26, 4365 (1961)
- (27) S.Oae, S.Tamagaki y S.Kozuka, *Tetrahedron Lett.*, 1513 (1966)
- (28) S.Oae, S.Tamagaki, T.Negoro y S.Kozuka, *Tetrahedron*, 26, 4051 (1970)
- (29) S.Tamagaki, K.Ogino, S.Kozuka y S.Oae, *Tetrahedron*, 26, 4675 (1970)
- (30) J.H.Markgraf, S.R.Berryhill, L.R.Groden, W.M.Hensley, G.G.Spence y W.L.McMurray, *J.Org.Chem.*, 40, 417 (1975)
- (31) V.J.Traynelis y P.L.Pacini, *J.Am.Chem.Soc.*, 86, 4917 (1964)
- (32) C.W.Muth, R.S.Darlak y G.F.Chovanec, *J.Org.Chem.*, 33, 2762 (1968)
- (33) T.J.Pachter, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 3026 (1953)
- (34) V.J.Traynelis y R.F.Martello, *J.Am.Chem.Soc.*, 80, 6590 (1958)
- (35) S.Oae, T.Kiata y Y.Kitaoka, *J.Am.Chem.Soc.*, 84, 3359 (1962)
- (36) V.Boekelheide y D.L.Harrington, *Chem & Ind. [London]*, 1423 (1955)

- (37) V.J.Traynelis y A.I.Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5710 (1965)
- (38) S.Oae, Y. Kitaoka y T. Kitao, *Tetrahedron*, 20, 2685 (1964)
- (39) S. Kozuka, S. Tamagaki, T. Negoro y S. Oae, *Tetrahedron Lett.*, 923 (1968)
- (40) H. Iwamura, M. Iwamura, T. Nishida y S. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7476 (1970)
- (41) T. Cohen y G. L. Deets, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3939 (1967)
- (42) T. Cohen y G. L. Deets, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 932 (1972)
- (43) R. Bodalski, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Lett.*, 257 (1968)
- (44) V. J. Traynelis, K. Yamauchi y J. P. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7298 (1974)
- (45) A. Crum-Brown y T. Fraser, *Trans. R. Soc. Edinburgh*, 25, 151, 693 (1868 - 1869)
- (46) S. M. Free, Jr. y J. W. Wilson, *J. Med. Chem.*, 7(4), 395 (1964)
- (47) W. P. Purcell, G. E. Bass y J. M. Clayton, *Strategy of Drug Desing. A guide to biological activity*, Ed. Jonh Wiley & Sons, Inc. (1973)
- (48) Y. C. Martin, *Quantitative Drug Design*, en la serie Medicinal Re

search, V.8, G.L.Grunewald (1978)

- (49) N.B.Chapman y J.Shorter, eds., *Correlation Analysis in Chemistry Recent Advances*, Plenum Press (1978)
- (50) a) E.Overton, *Z.Phys.Chem.*, 22, 189 (1897)
b) H.Meyer, *Arch.Exptl.Pathol.Pharmakol*, 42, 109 (1899)
c) E.Overton, *Vierteljahresschr Naturforsch Ger.Zuerich*, 44, 88 (1899)
- (51) H.Lullmann, A.Ziegler, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 280, 1 (1973)
- (52) a) R.Collander, *Acta Chem.Scand.*, 774, 5 (1951)
b) R.Collander, *Physiol.Plantarum*, 7, 420 (1954)
- (53) B.B.Brodie, *Absortion Distrib. Drug, Symp.*, London 1963 (Pub.1964)
- (54) B.V.Milborrow y D.A.Williams, *Physiol.Plant.*, 21(4), 902-909 (1968)
- (55) G.N.Burkhard, *Nature*(London), 136, 684 (1935)
- (56) L.P.Hammett, *J.Am.Chem.Soc.*, 59, 96 (1937)
- (57) L.P.Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2^a ed., McGraw Hill, New York (1970)

- (58) C.Hansch, P.P.Maloney, T.Fujita y R.M.Muir, *Nature*(London), 194, 178-80 (1962)
- (59) C.Hansch y T.Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616 (1964)
- (60) C.Hansch, *Annu. Rep. Med. Chem.*, 347-59 (1966, Pub. 1967)
- (61) J.M.Clayton, O.E.Millner Jr., y W.P.Purcell, *Annu. Rep. Med. Chem.*, 285-95 (1970)
- (62) C.Hansch, *Relations structure-activite*, Seminario editado por la Sociedad de Chimie Therapeutique, Paris (1974)
- (63) R.Wotton, R.Cranfield, G.C.Sheppey y P.J.Goodford, *J. Med. Chem.*, 18 (6), 607-13 (1975)
- (64) J.T.Penniston, L.Beckett, D.L.Bantley y C.Hansch, *Mol. Pharmacol.*, 5, 333 (1969)
- (65) T.Higuchi y S.S.Davis, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1376 (1970)
- (66) C.Hansch y J.M.Clayton, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1 (1973)
- (67) R.N.Smith, C.Hansch y T.Poindexter, *Physiol. Chem. Phys.*, 6, 323, (1974)
- (68) a) S.H.Yalkowky y G.L.Flyn, *J. Pharm. Sci.*, 61, 838 (1972)

- b) S.H.Yalkowky y G.L.Flyn, *J.Pharm.Sci.*, 63, 1276 (1974)
- (69) C.Hansch, A.R.Steward, S.M.Anderson y D.Bentley, *J.Med.Chem.*, 11(1), 1-11 (1967)
- (70) R.Nelson Smith, C.Hansch y T.Poindexter, *Physiol.Chem.Phys.*, 6(4), 232-31 (1974)
- (71) C.Hansch, A.R.Steward y J.Iwasa, *Mol.Pharmacol.*, 1(1), 87 (1965)
- (72) C.Hansch, A.R.Muir, T.Fujita, P.P.Maloney, F.Geiger y M.Streich, *J. Am.Chem.Soc.*, 85(18), 2817-24 (1963)
- (73) O.R.Hansen, *Acta Chem.Scand.*, 16, 1953 (1962)
- (74) E.J.Ariens Ed., *Molecular Pharmacology*, Acad.Press (1964)
- (75) J.Ferguson, *Proc.Roy.Soc.*, 127B, 387 (1939)
- (76) C.Hansch, *Intra-Sci.Chem.Rep.*, 4(3-4), 257-61 (1970)
- (77) C.Hansch, *Cancer Chemother.Rep.*, 56, 433 (1972)
- (78) Biological Correlations.The Hansch Approach.Advances in Chemistry, Series 114, Am.Chem.Soc. (1972)
- (79) C.Hansch, *J.Med.Chem.*, 19(1), 1-6 (1976)

- (80) N.B.Chapman y J.Shorter, eds., *Advances in Linear Free-Energy Relationships*, Plenum Press, New York (1972)
- (81) J.Shorter, *Correlation Analysis in Organic Chemistry. An Introduction to Linear Free-Energy Relationship*, Claredon Press, Oxford, (1973)
- (82) W.P.Purcell, *Eur.J.Med.Chímica Therapeutica*, 10(4), 335-39 (1975)
- (83) B.Pullman, P.Courriere y H.Berthod, *J.Med.Chem.*, 17, 439 (1974)
- (84) W.P.Purcell, *Jerusalem Symp.Quantum Chem.Biochem.*, 7, 37-41 (1974)
- (85) J.P.Green, C.L.Johnson y S.Kang, *Adv.Med.Chem.*, 9, 1 (1973)
- (86) A.Leo, C.Hansch y D.Elkins, *Chem.Rev.*, 71(6), 525-616 (1971)
- (87) C.Hansch, J.E.Quinlan y G.L.Lawrence, *J.Org.Chem.*, 33(1), 347 (1968)
- (88) N.R.Smith, C.Hansch y M.M.Ames, *J.Pharm.Sci.*, 64(4), 599-606 (1975)
- (89) H.Terada, S.Muraoka y T.Fujita, *J.Med.Chem.*, 17(3), 330-34 (1974)
- (90) C.Hansch, A.Vittoria, C.Silipo y P.Y.C.Jow, *J.Med.Chem.*, 18(6), 546-48 (1975)
- (91) R.M.Carlson, R.E.Carlson y H.L.Kopperman, *Journal of Chromatogra-*

phy, 107, 219-223 (1975)

(92) J. McCall, *J. Med. Chem.*, 18, 549-552 (1975)

(93) P. J. Twitchett y C. A. Maffat, *Journal of Chromatography*, 111, 149-157 (1975)

(94) G. G. Nys y R. F. Rekker, *Chim. Ther.*, 9, 521-535 (1973)

(95) G. G. Nys y R. F. Rekker, *Chim. Ther.*, 9, 361-375 (1974)

(96) C. Hansch, A. Leo y D. Nikatani, *J. Org. Chem.*, 37, 3090 (1972)

(97) T. Fujita, J. Iwasa y C. Hansch, *J. Am. Chem. Soc.*, 86(23), 5175 (1964)

(98) A. Leo, P. Y. C. Jow, C. Silipo y C. Hansch, *J. Med. Chem.*, 18(9), 865-68 (1975)

(99) L. H. M. Janssen y J. H. Perrin, *Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica*, 11(3), 197-200 (1976)

(100) C. B. C. Boyce y B. V. Milborrow, *Nature*, 6, 537-539 (1965)

(101) J. Green y S. Marcinkiewicz, *J. Chromatog.*, 10, 35-41, 372-388, 389-391 (1963)

(102) A. J. P. Martin, *Biochem. Soc. Symp. Camb.*, 3, 4 (1949)

- (103) E.C.Bate-Smith y R.G.Westall, *Biochim. Biophys. Acta.* 4, 427 (1950)
- (104) E.Tomlinson, *Journal of Chromatography*, 113, 1-45 (1975)
- (105) G.L.Biagi, A.M.Barbaro, O.Gandolfi, M.C.Guerra y G.Cantallí-Fortí, *J. Med. Chem.*, 18(9), 868-83 (1975)
- (106) J.C.Teulade, G.Grassy, J.P.Girard, J.P.Chapat y M.Simeón de Bouchberg, *Eur. J. Med. Chem.*, 13(3), 271-276 (1978)
- (107) W.A.Denny, G.J.Atwell, B.C.Baguley y B.F.Cain, *J. Med. Chem.*, 22(2), 134 (1979)
- (108) a) H.H.Jaffé y M.Orchin, *Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy*, J.Wiley, New York (1962)
b) A.Albert y E.P.Serjeant, *Ionisation Constants of Acids and Bases*, Methuen, London (1962)
- (109) C.D.Johnson, *The Hammett Equation*, Cambridge, Univ. Press (1973)
- (110) J.Wiley, ed., *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, New York (1963)
- (111) H.H.Jaffé, *Chem. Rev.*, 53, 191 (1953)
- (112) M.Charton, *J. Org. Chem.*, 29, 1222 (1964)

- (113) P. Tomasik, *Pr. Nank. Inst. Chem. Technol. Nafty Wegla Politech. Wrodaw*, 19, 3-274 (1974)
- (114) R.W. Taft, *Steric Effect in Organic Chemistry*, J. Wiley, New York (1956)
- (115) C. Hansch, *J. Med. Chem.*, 13(5), 946-66 (1970)
- (116) C. Hansch y A.R. Steward, *J. Med. Chem.*, 7, 691 (1964)
- (117) C. Hansch y E. Coats, *J. Pharm. Sci.*, 59, 731 (1970)
- (118) C. Hansch y E.W. Deutsch, *Biochim. Biophys. Acta*, 112, 381 (1966)
- (119) C. Hansch, *Accts. Chem. Res.*, 2, 222 (1969)
- (120) C. Hansch, *Proc. 3rd. Int. Pharmacol. Meet.*, 7, 141 (1968)
- (121) T. Yamamoto y T. Otsu, *Chem. Ind. London*, 787 (1967)
- (122) C.G. Swain y E.C. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4328 (1968)
- (123) L.B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York (1971)
- (124) R.B. Woodward y R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim (1970)

- (125) C.Hansch, *J.Org.Chem.*, 35(3), 620-21 (1970)
- (126) C.Hansch, *J.Med.Chem.*, 11(4), 920-24 (1968)
- (127) J.P.Tollenaere y H.Moereels, *Eur.J.Med.Chem.Chimica Therapeutica*, 11(4), 293-98 (1976)
- (128) T.Fujita, C.Takayama y M.Nakajima, *J.Org.Chem.*, 38(9), 1623-30 (1973)
- (129) C.Hansch, *Il Farmaco Ed.Sc.*, 23, 293 (1968)
- (130) C.Hansch, *Accts.Chem.Res.*, 2, 232 (1969)
- (131) C.Hansch y E.J.Lien, *Biochem.Pharmacol.*, 17, 709 (1968)
- (132) C.Hancock, E.A.Meyers y B.J.Yager, *J.Am.Chem.Soc.*, 83, 4211 (1961)
- (133) I.Kopel, *Reakts.Sposobnost.Org.Soedin.*, 2, 26 (1965)
- (134) M.Charton, *J.Am.Chem.Soc.*, 91, 615 (1969)
- (135) C.Hansch, A.Leo, S.H.Unger, K.H.Kim, D.Nikaitani y E.J.Lien, *J.Med.Chem.*, 16(11), 1207-16 (1973)
- (136) a) F.E.Norrington, R.M.Hyde, S.G.Williams y R.Wootton, *J.Med.Chem.*, 18(6), 604-607 (1975)

- b) R.Wootton, R.Cranfield, G.C.Sheppey y P.J.Goodford, *J. Med. Chem.*, 18(6), 607-13 (1975)
- (137) C.K.Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2^a ed., Cornell University Press, Ithaca, New York, págs.142-152 (1969)
- (138) A.M.Sanz, *Tesis Doctoral*, Univ.Comp., Madrid (1978)
- (139) A.Bondi, *Phys. Chem.*, 68(3), 441-51 (1964)
- (140) A.Verloop, W.Hoogenstraaten y J.Tipker, *Development and Application of New Steric Substituent Parameters in Drug Desing*, Vol VII, E.J. Ariens, Academic Press, New York (1976)
- (141) N.R.Draper y H.Smith, *Applied Regression Analysis*, J.Wiley, New York (1966)
- (142) T.Fujita, T.Nikioka y M.Nakajima, *J. Med. Chem.*, 20(8), 1071 (1977)
- (143) T.V.Protopopova y A.P.Skoldinov, *Zhur. Obschei Khim.*, 27, 1276 (1957); *C.A.*, 52, 3812c (1958)
- (144) J.T.Litchfield y F.J.Wilconson, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 96, 99 (1949)
- (145) S.Irwin, "The organization of screening" in *Screening Methods in Pharmacology*, por R.A.Turner, Academic Press (1965)

- (146) Siegmund, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 95, 729 (1975)
- (147) Koster, *Fed. Proc.*, 18, 412 (1957)
- (148) I. D. Bower y G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, 2834 (1955)
- (149) C. M. Roldán, M. F. Braña y J. M. Castellano, *Pat. Esp.*, N° 420.074 (1973)
- (150) G. M. Soczewinski y W. J. Dunklewick, *Chromatogr.*, 132, 379-386 (1977)
- (151) J. R. A. Pollock y R. Stevens (Ed), *Dictionary of Organic Compounds*
4ª ed. Eyre & Spott Swoode. London (1965)

